

Cluster Cognitieve stoornissen en Dementie: Concept richtlijnmodules

Derde cyclus 2025

INITIATIEF

Cluster Cognitieve stoornissen en Dementie

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De ontwikkeling van de richtlijnmodules werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

5 Inhoudsopgave

	Verantwoording.....	3
	Richtlijn Dementie – Module 1 Antipsychotica bij dementie	18
	Richtlijn Dementie – Module 2 Antidepressiva bij dementie	63
10	Richtlijn Mild Cognitive Impairment (MCI) – Module 3 Biomarkers	94
	Richtlijn Mild Cognitive Impairment (MCI) – Module 4 Leefstijladviezen	147
	Richtlijn Mild Cognitive Impairment (MCI) – Module 5 Follow-up	179
	Kennisvragen	190

15

5 Verantwoording

Leeswijzer

De verantwoording zal op de Richtlijnendatabase (Richtlijnendatabase.nl) bij elke geprioriteerde module die is ontwikkeld binnen dit cluster worden geplaatst. De betrokken expertiseleden, de kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) en de autoriserende partijen kunnen variëren per module.

Autorisatie en geldigheid

Autorisatiedatum: [volgt later]
15 Laatst beoordeeld: [volgt later]
Geplande herbeoordeling: [X jaar]
Initiatief: Cluster Cognitieve stoornissen en Dementie

De onderstaande vijf modules zijn ontwikkeld:

20 Richtlijn Dementie

- Module 1 'Antipsychotica bij dementie'

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG)
- 25 ○ Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers (NVZA)
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP)
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)

- 30 • Module 2 'Antidepressiva bij dementie'

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG)
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- 35 ○ Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers (NVZA)
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP)
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)

40 Richtlijn Mild Cognitive Impairment (MCI)

- Module 3 'Biomarkers'

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG)
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- 45 ○ Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)

- 50 • Module 4 'Leefstijladviezen'

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG)
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- 55 ○ Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)

- 5 • Module 5 'Follow-up'
Geautoriseerd door:
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
 - Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG)
 - Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- 10
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)
 - Nederlands Instituut van Psychologen (NIP)

Algemene gegevens

- 15 De ontwikkeling van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

Samenstelling van het cluster

- 20 Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodules is in 2021 een multidisciplinaire cluster ingesteld. Dit cluster bestaat uit vertegenwoordigers van alle relevante organisaties die betrekking hebben op de zorg voor patiënten met dementie en delier.

- 25 Het cluster Cognitieve stoornissen en Dementie bestaat uit drie richtlijnen, zie [hier](#) voor de actuele clusterindeling. De stuurgroep bewaakt het proces van modulair onderhoud binnen het cluster. De expertisegroepsleden worden indien nodig gevraagd om hun expertise in te zetten voor een specifieke richtlijnmodule. Het cluster Cognitieve stoornissen en Dementie bestaat uit de volgende personen.

Clusterstuurgroep

- 30
- Dhr. prof. dr. M.G.M. (Marcel) Olde Rikkert (voorzitter), klinisch geriater; NVKG
 - Dhr. prof. dr. A.R. (Tony) Absalom, anesthesioloog; NVA
 - Dhr. dr. J.H.J.M. (Jeroen) de Bresser, radioloog; NVvR
 - Mevr. dr. I.K. (Indrag) Lampe, psychiater; NVvP
- 35
- Mevr. R. (Renske) Leistra, patiëntvertegenwoordiger; Alzheimer Nederland
 - Mevr. prof. dr. B.C. (Barbara) van Munster, internist; NIV
 - Dhr. prof. dr. E. (Edo) Richard, neuroloog; NVN
 - Mevr. prof. dr. Ir. C. (Charlotte) Teunissen, klinisch chemicus; NVKC
 - Dhr. dr. R.A.W. (Ronald) Verhagen, orthopedisch chirurg; NOV

40

Clusterexpertisegroep

- Dhr. dr. A.P.A. (Auke) Appelman, radioloog; NVvR
 - Mevr. dr. R.L. (Rozemarijn) van Bruchem-van Visser, internist ouderengeneeskunde; NIV
 - Dhr. drs. B.P.H. (Bas) ter Brugge, specialist ouderengeneeskunde; Verenso
- 45
- Dhr. dr. J.A.H.R. (Jurgen) Claassen, klinisch geriater; NVKG
 - Dhr. dr. P.L.J. (Paul) Dautzenberg, klinisch geriater; NVKG
 - Mevr. dr. M.E.A. (Marlise) van Eersel, internist; NIV
 - Mevr. drs. C.M. (Christa) de Geus, neurogeneticus; NVKG
 - Mevr. dr. E.M. (Elsmarieke van de Giessen), radioloog; NVNG
- 50
- Mevr. drs. M. (Marjolein) Groeneveld, verpleegkundig Consulent Geriatrie, klinisch epidemioloog; V&VN
 - Mevr. drs. H. (Hiltsje) Heemskerk, klinisch geriater; NVKG
 - Dhr. dr. R.B. (Rients) Huitema, neuropsycholoog; NIP
 - Dhr. drs. A. (Ali) Lahdidioui, internist; NIV
- 55
- Dhr. dr. J. (Jules) Lavalaye, nucleair geneeskundige; NVNG

- 5
 - Mevr. drs. L. (Lieke) Mitrov, ziekenhuisapotheker; NVZA
 - Mevr. dr. M. (Marieke) Perry, huisarts/onderzoeker; NHG
 - Dhr. dr. G. (Gerwin) Roks, neuroloog; NVN
 - Mevr. dr. T.R. (Rikje) Ruiten, internist; NIV
 - Mevr. A.J.B.P. (Astrid) Schoonbrood, ergotherapeut; EN
- 10
 - Mevr. dr. N. (Niki) Schoonenboom, neuroloog; NVN
 - Dhr. dr. H. (Harro) Seelaar, neuroloog; NVN
 - Dhr. dr. K.S. (Koen) Simons, intensivist-internist; NVIC
 - Mevr. drs. M.M.E. (Marlies) Slegers-Kerkenaar, klinisch geriater; NVKG
 - Mevr. drs. VCJ (Vera) van Stek-Smits, neuropsycholoog-gezondheidszorgpsycholoog; NIP
- 15
 - Mevr. dr. E.M. (Eveline) Veltman, psychiater; NVvP
 - Dhr. drs. D. (Dave) Verkaik, AIOS geriatrie; NVKG
 - Mevr. prof. dr. M. (Meike) Vernooij, radioloog; NVvR
 - Dhr. dr. E.G.B. (Jort) Vijverberg, neuroloog; NVN
 - Mevr. dr. M.A. (Marjolein) Wijngaarden, internist; NIV

20

Met ondersteuning van:

- Mevr. dr. C.T.J. (Charlotte) Michels, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Mevr. dr. L.C. (Lotte) Houtepen, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- 25 • Mevr. drs. L.C. (Laura) van Wijngaarden, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Belangenverklaringen

- De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle clusterstuurgroepsleden en actief betrokken expertisegroepsleden (fungerend als schrijver en/of meelezer bij tenminste één van de geprioriteerde richtlijnmodules) hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een richtlijnmodule worden wijzigingen in belangen aan de projectleider doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase. Een overzicht van de belangen van de clusterleden en betrokken expertisegroepsleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Clusterstuurgroep: Gemelde (neven)functies en belangen stuurgroep

Clusterlid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Olde Rikkert*	Hoogleraar Geriatrie, Radboudumc, Nijmegen	Hoofdredacteur Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde	Geen; uitsluitend ZonMw gefinancierd onderzoek dat overheidsbelang centraal stelt. Sinds 2017 geen farma-onderzoek meer.	<i>Geen restrictie</i>
Absalom	Hoogleraar Anesthesiologie, UMCG, Groningen	Consultancy werkzaamheden (betaald, alle betalingen aan UMCG) 1. Editor bij British Journal of Anaesthesia (van sept 2011 t/m jan 2022). Sinds sept 2022 “trustee” met portfolio “financial director” van de BJA Charitable Company. Geen invloed op het wetenschappelijk beleid; maar vaak reviewer van farmacologische artikelen (betaald). 2. Actieve consultancy werk en PI-schap bij Philips – geïnitieerd pijn-project. Geen conflict m.b.t. demantie/ MCI/ delier. Consultancy advice/medical advisory board – about a proposed pain monitor for intra-operative use Unrestricted research grant for conduct of a planned study to acquire data needed for development of such a monitor. This study is about to start, and so this relationship cannot be suspended or ended. 3. Vorig consultancy werk voor Orion (> 5 jaar geleden). Consultancy advice (dexmedetomidine). 4. Vorig consultancy werk voor Ever Pharma (m.b.t. dexmedetomidine). 5. Vorige consultancy werk voor Ever Pharma en PAION (m.b.t. potentiële aankoop van een generische medicaties, en/of indicatie stellingen) van medicaties met geen link met demantie/MCI/delier. 6. Consultancy werk voor Becton Dickinson (Eysins, Switzerland) en Terumo (Tokyo, Japan) – technische advies over spuitpompen. Niet gerelateerd aan demantie/ MCI/ delier. 7. Vorig consultancy werk voor Janssen (Beerse, Belgium) over esketamine gebruik voor depressie. Niet gerelateerd aan demantie/MCI/delier; en niet meer actief.	Extern gefinancierd onderzoeken, maar financier heeft geen belangen bij de richtlijn. * Rigel Pharmaceuticals (San Francisco, USA) (PAST) Sponsor-initiated phase 1 research, for which I was the PI (for an IRAK1 and IRAK4 inhibitor intended for use in auto-immune disorders). * The Medicines Company (Parsippany, NJ, USA)(PAST) Sponsor-initiated phase 1 research, consultancy advice/medical advisory board – relating to an etomidate analogue – no longer in development.	<i>Geen restricties, omdat adviseurswerk niet gerelateerd is aan de afbakening van het cluster</i>
De Bresser	- Neuroradioloog - Wetenschappelijk onderzoeker 1.0fte, LUMC, Leiden	Geen	Mijn onderzoek wordt mede gesponsord door Alzheimer Nederland. Deze financier heeft geen belang bij bepaalde uitkomsten van de richtlijn.	<i>Geen restrictie</i>
Lampe	Psychiater, OLVG Ziekenhuis, Amsterdam	Geen	Geen	<i>Geen restrictie</i>
Leistra	Belangenbehartiger, Alzheimer Nederland	Casemanager Demantie bij de King Arthur Groep	Geen	<i>Geen restrictie</i>
Richard	Hoogleraar neurologie: * afdeling neurologie Radboudumc (0.8fte) * afdeling Public and Occupational Health Amsterdam UMC (0.2 fte)	- Neuroloog-onderzoeker AmsterdamUMC, locatie AMC, gastvrijheidsaanstelling. - Vice-voorzitter Scientific Advisory Group (SAG) Neurology, European Medicines Agency (EMA); onbetaald - Hoofdredacteur Leerboek Neurologie (Bohn Stafleu van Loghem)	Geen, uitsluitend onderzoek financiering van non-profit instellingen (e.g. ZonMw, Europese Commissie).	<i>Geen restrictie</i>

Teunissen	Hoofd Neurochemisch laboratorium, Afdeling Klinische Chemie, AmsterdamUMC, lokatie VUmc, Amsterdam	*Adviseur voor educatief blad: Mednet Neurologie (betaald). *Editor-in-chief van wetenschappelijk tijdschrift Alzheimer's Research & Therapy (jaarlijks kleine vergoeding). *Ad hoc adviseurschap over de implementatie van liquor tests voor de ziekte van Alzheimer voor Roche. Ofwel, ervaringen wat betreft implementatie delen met derden die de tests van Roche gaan implementeren, of feedback geven op nieuwe productversies van Roche. * Alle betalingen zijn aan het AmsterdamUMC.	*Wetenschappelijke samenwerking met ADxNeurosciences, Olink, Quanterix, Roche in kader van o.a. Marie Curie subsidie. Het doel van het Marie Curie project is om een nieuwe generatie van onderzoekers in het biomarker veld op te leiden, tot experts in alle aspecten van biomarker onderzoek. Aan het einde van de ontwikkeling van biomarkers zullen deze via bedrijven op de markt moeten komen, en omdat niet alle wetenschappers uiteindelijk in de academische wereld blijven, is het belangrijk dat jonge onderzoekers ervaring opdoen met de manier van onderzoek doen in het bedrijfsleven. In marie curie projecten gebeurt dat door een deel van het onderzoek bij een bedrijf uit te voeren. *Het Neurochemisch laboratorium doet contractresearch voor Acumen, ADx Neurosciences, AC-Immune, Alamar, Aribio, Axon Neurosciences, Beckman-Coulter, BioConnect, Bioorchestra, Brainstorm Therapeutics, Celgene, Cognition Therapeutics, EIP Pharma, Eisai, Eli Lilly, Fujirebio, Instant Nano Biosensors, Novo Nordisk, Olink, PeopleBio, Quanterix, Roche, Toyama, Vivoryon. Dit zijn meestal biomarker-analyses voor hun trials, bij inclusies en als uitkomstmaten. *Grants: Research of CET is supported by the European Commission (Marie Curie International Training Network, grant agreement No 860197 (MIRIADE) and TAME, Innovative Medicines Initiatives 3TR (Horizon 2020, grant no 831434) EPND (IMI 2 Joint Undertaking (JU), grant No. 101034344) and JPND (bPRIDE, CCAD), European Partnership on Metrology, co-financed from the European Union's Horizon Europe Research and Innovation Programme and by the Participating States ((22HLT07 NEuroBioStand), CANTATE project funded by the Alzheimer Drug Discovery Foundation, Alzheimer Association, Michael J Fox Foundation, Health Holland, the Dutch Research Council (ZonMW), Alzheimer Drug	<i>Geen restrictie</i>
------------------	--	--	--	------------------------

			Discovery Foundation, The Selfridges Group Foundation, Alzheimer Netherlands. CT is recipient of ABOARD, which is a public-private partnership receiving funding from ZonMW (#73305095007) and Health~Holland, Topsector Life Sciences & Health (PPP-allowance; #LSHM20106). CT is recipient of TAP-dementia, a ZonMw funded project (#10510032120003) in the context of the Dutch National Dementia Strategy.	
Van Munster	* Hoogleraar Interne Geneeskunde, Ouderengeneeskunde/Geriatrie, UMCG, Groningen. * Plaatsvervangend opleider Geriatrie, UMCG, Groningen.	- 2020 – heden Voorzitter Alzheimer Centrum Groningen * 2020 - heden Afgevaardigde NIV DHFA * 2020 - heden Board member 'European Academy of Medicine of Ageing' * 2019 - heden Expertgroep 'Aging Academy' * 2016 - heden Voorzitter (2019 lid) werkgroep kwaliteit en richtlijnen, kerngroep ouderengeneeskunde * 2016 - heden Redacteur 'Tijdschrift gerontologie en geriatrie' * 2017 - heden Lid platform kwaliteit NIV namens kerngroep ouderengeneeskunde * 2015 - heden Lid werkgroep wetenschap Nederlandse Vereniging Klinische Geriatrie * 2015 - heden Member Multimorbidity Working Group, Guideline International Network (alle functies zijn onbetaald)	* 2022 ZONMW: Young Onset Dementia-INCLUDED: Advance care planning. 2022 ZEGG/ZONMW: "The impact of a comprehensive geriatric assessment including advance care planning in acutely hospitalized frail patients with cognitive disorders: the GOAL study" * 2021 Innovatiesubsidie ONO: 'Regieondersteuning bij multimorbiditeit' ABOARD (medeaanvrager); Wetenschapsfonds Gelre Ziekenhuizen: 'Esophagogastric Cancer in the elderly patient' * 2020 Wetenschapsfonds Gelre Ziekenhuizen: 'Perioperatieve mobiliteit'; Hersenstichting 'No guts no glory' (medeaanvrager); ZonMw Wetenschap voor de praktijk: 'Eigen huis als polikliniek: de ervaren kwaliteit van beeldbel zorg bij kwetsbare ouderen met multi-morbiditeit en hun families'; Methodiekontwikkeling geïntegreerd Richtlijn gebruik bij Multimorbiditeit. 2019 Wetenschapsfonds Gelre Ziekenhuizen: 'Gezondheidsvaardigheden van patiënten met multimorbiditeit en meerdere betrokken behandelaars in het ziekenhuis'; Wetenschapsfonds Gelre Ziekenhuizen: 'PREsurgery Thoughts'. Ik ben PI tenzij anders vermeld.	<i>Geen restrictie</i>
Verhagen	Orthopedisch chirurg/opleider in Tergooi MC	Geen	Geen	<i>Geen restrictie</i>

Clusterexpertisegroep: Gemelde (neven)functies en belangen expertisegroep

Richtlijn Dementie: Module 1 'Antipsychotica bij dementie'

Clusterlid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Mitrov	Ziekenhuisapotheker, Flevoziekenhuis, Almere	Special Interest Group Farmacotherapie bij ouderen (NVKG/NVZA), onbetaald	Geen	<i>Geen restrictie</i>
Verkaik	Aios geriatrie, betaalde functie. In opleiding vanuit Gelre ziekenhuizen Apeldoorn en Zutphen.	Deelname pvc commissie als aios lid voor kwaliteits visitaties (onbetaald)	Geen	<i>Geen restrictie</i>

5 Richtlijn Dementie: Module 2 'Antidepressiva bij dementie'

Clusterlid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Heemskerk	Klinisch geriater, Arkin Ouderen (GGZ, Amsterdam)	NVKG, commissie ouderenpsychiatrie	Geen	<i>Geen restrictie</i>
Veltman	Psychiater, UMCU	Geen	Geen	<i>Geen restrictie</i>

Richtlijn MCI: Module 3 'Biomarkers'

Clusterlid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Van de Giessen	Radioloog, Amsterdam UMC	Geen	Beoordelingen PET scans voor Ixico (betaald aan instituut) Consultancy voor Roche (betaald aan instituut)	<i>Geen restrictie</i>
Richard	Hoogleraar neurologie: * afdeling neurologie Radboudumc (0.8fte) * afdeling Public and Occupational Health Amsterdam UMC (0.2 fte)	- Neuroloog-onderzoeker AmsterdamUMC, locatie AMC, gastvrijheidsaanstelling. - Vice-voorzitter Scientific Advisory Group (SAG) Neurology, European Medicines Agency (EMA); onbetaald - Hoofdredacteur Leerboek Neurologie (Bohn Stafleu van Loghem)	Geen, uitsluitend onderzoek financiering van non-profit instellingen (e.g. ZonMw, Europese Commissie).	<i>Geen restrictie</i>

Richtlijn MCI: Module 4 'Leefstijladviezen'

Clusterlid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Groeneveld	Verpleegkundig consulent geriatrie (16 uur) Verpleegkundig onderzoeker Waardengedreven zorg (16 uur)	Geen	Extern gefinancierd onderzoek: * Catharina onderzoeksfonds: Prestatie en acceptatie van een predictiemodel voor vallen in het ziekenhuis (rol als projectleider) *KIPZ subsidie t/m 31 december: Prestatie en acceptatie van een predictiemodel voor vallen in het ziekenhuis (ja)	Geen restrictie
Ruiter	*Internist ouderen geneeskunde en klinische farmacologie Maasstad Ziekenhuis 0,8fte *Post-doctoraal onderzoeker & Epidemioloog B Erasmus MC dept. Epidemiologie 0,1 fte * Lid van het College ter beoordeling van geneesmiddelen	*Lid raad van toezicht Stichting Landelijk Wonen Klein Houtdijk (Onbetaald). *Secretaris Forum Visitatorum NIV (Onbetaald). *Redactielid Tijdschrift Geriatrie en Gerontologie (Onbetaald). * Voorzitter commissie beroepsbelangen kerngroep ouderengeneeskunde NIV.	Geen	Geen restrictie
Claassen	Universitair hoofddocent en klinisch geriater (1.0 fte), Radboudumc, Nijmegen	Geen	*Fase 3 onderzoek Novo Nordisk (EVOKE, NCT04777396. Wereldwijde geneesmiddelenstudie (semaglutide) over Alzheimer. Rol als lokale PI. Middel komt niet aan bod in huidige vijf modules. *MOCIA-project, gefinancierd door ZonMW (www.mocia.nl). *ABOARD onderzoek (gefinancierd door ZonMW en Health Holland, projectnummer: 73305095007)	Geen restrictie

Richtlijn MCI: Module 5 'Follow-up'

Clusterlid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Claassen	Universitair hoofddocent en klinisch geriater (1.0 fte), Radboudumc, Nijmegen	Geen	*Fase 3 onderzoek Novo Nordisk (EVOKE, NCT04777396. Wereldwijde geneesmiddelenstudie (semaglutide) over Alzheimer. Rol als lokale PI. Middel komt niet aan bod in huidige vijf modules. *MOCIA-project, gefinancierd door ZonMW (www.mocia.nl). *ABOARD onderzoek (gefinancierd door ZonMW en Health Holland, projectnummer: 73305095007)	<i>Geen restrictie</i>
Perry	* Huisarts, Huisartsenpraktijk Velp, 0.5 fte * Senior-onderzoeker afdelingen eerstelijns geneeskunde en Geriatrie van het Radboudumc en bij het Radboud Alzheimer Centrum, 0.5 fte	Auteur hoofdstuk Vergeetachtigheid in Alledaagse klachten 2020 (onkostenvergoeding) Commissielid werkgroep multidisciplinaire richtlijn Dementie 2018 - 2020 (onkostenvergoeding) Commissielid werkgroep heziening NHG standaard Dementie 2017 - 2020 (onkostenvergoeding) Commissielid werkgroep Addendum MCI bij multidisciplinaire richtlijn Dementie 2016-2020 (onkostenvergoeding) Auteur online nascholing dementie Accredidact huisartsen 2016 en doktersassistenten 2017 (betaald) Auteur twee boekhoofdstukken dementie (palliatieve zorg en diagnostische verrichtingen) 2017 en 2018 in opdracht van het NHG (onkostenvergoeding) Auteur hoofdstuk Vergeetachtigheid (Alledaagse klachten in de huisartsgeneeskunde) 2020 Onkostenvergoeding Expert bij www.dementie.nl tot heden (vrijwillig) Columnist Alz (donateursbladje Alzheimer Nederland) tot 2016 (vrijwillig)	Projectleider DementieNet (financiering door Giekes-Strijbis fonds, Alzheimer Nederland en ZonMw) Andere ZonMw/Memorabel projecten: - Decidem (anticiperende besluitvorming met mensen met dementie door huisartsen), medeprojectleider - Crisisreductie in de dementiezorg, medeaanvrager - SHiMMY en SHARED (relatie sociale gezondheid en ontstaan en progressie van dementie), medeaanvrager - S-Decided (gezamenlijke besluitvorming bij diagnostiek bij geheugenklachten), medeaanvrager Diverse projecten omtrent transmurale/interprofessionele aanpak van advance care planning van Zorginstituut Nederland, Stoffels-Hornstra fonds, ZonMw EPOS: Extramurale praktijkontwikkeling specialist ouderengeneeskunde UNICITY: dementie op jonge leeftijd, oa signalering door huisartsen en onderscheid met depressie, burn-out *DementieNet aanpak, generieke benadering voor lokale eerstelijns netwerkzorg *Expert bij www.dementie.nl, website van Alzheimer Nederland (vrijwillig) *Columnist Alz (donateursbladje Alzheimer Nederland) tot 2016 (vrijwillig) *Diverse malen gastspreker bij verschillende Alzheimer Cafés (vrijwillig)	<i>Geen restrictie</i>
Roks	Neuroloog ETZ Tilburg	METC Brabant, lid en vice voorzitter (onkostenvergoeding)	Geen	<i>Geen restrictie</i>

Algemene herziening: Nieuwe concept indeling (richtlijn Dementie en richtlijn MCI)

Clusterlid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Lampe	Psychiater, OLVG ziekenhuis	Geen	Geen	<i>Geen restrictie</i>
Olde Rikkert*	Hoogleraar Geriatrie, Radboudumc, Nijmegen	Hoofdredacteur Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde	Geen; uitsluitend ZonMw gefinancierd onderzoek dat overheidsbelang centraal stelt. Sinds 2017 geen farma-onderzoek meer.	<i>Geen restrictie</i>
Perry	* Huisarts, Huisartsenpraktijk Velp, 0.5 fte * Senior-onderzoeker afdelingen eerstelijns geneeskunde en Geriatrie van het Radboudumc en bij het Radboud Alzheimer Centrum, 0.5 fte	Auteur hoofdstuk Vergeetachtigheid in Álledaagse klachten 2020 (onkostenvergoeding) Commissielid werkgroep multidisciplinaire richtlijn Dementie 2018 - 2020 (onkostenvergoeding) Commissielid werkgroep heziening NHG standaard Dementie 2017 - 2020 (onkostenvergoeding) Commissielid werkgroep Addendum MCI bij multidisciplinaire richtlijn Dementie 2016-2021 B (onkostenvergoeding) Auteur online nascholing dementie Accredidact huisartsen 2016 en doktersassistenten 2017 (betaald) Auteur twee boekhoofdstukken dementie (palliatieve zorg en diagnostische verrichtingen) 2017 en 2018 in opdracht van het NHG (onkostenvergoeding) Auteur hoofdstuk Vergeetachtigheid (Álledaagse klachten in de huisartsgeneeskunde) 2020 Onkostenvergoeding Expert bij www.dementie.nl tot heden (vrijwillig) Columnist Alz (donateursblaadje Alzheimer Nederland) tot 2016 (vrijwillig)	Projectleider DementieNet (financiering door Giekes-Srijbis fonds, Alzheimer Nederland en ZonMw) Andere ZonMw/Memorabel projecten: - Decidem (anticiperende besluitvorming met mensen met dementie door huisartsen), medeprojectleider - Crisisreductie in de dementiezorg, medeaanvrager - SHIMMy en SHARED (relatie sociale gezondheid en ontstaan en progressie van dementie), medeaanvrager - S-Decided (gezamenlijke besluitvorming bij diagnostiek bij geheugenklachten), medeaanvrager Diverse projecten omtrent transmurale/interprofessionele aanpak van advance care planning van Zorginstituut Nederland, Stoffels-Hornstra fonds, ZonMw EPOS: Extramurale praktijkontwikkeling specialist ouderengeneeskunde UNICITY: dementie op jonge leeftijd, oa signalering door huisartsen en onderscheid met depressie, burn-out *DementieNet aanpak, generieke benadering voor lokale eerstelijns netwerkzorg *Expert bij www.dementie.nl, website van Alzheimer Nederland (vrijwillig) *Columnist Alz (donateursblaadje Alzheimer Nederland) tot 2016 (vrijwillig) *Diverse malen gastspreker bij verschillende Alzheimer Cafés (vrijwillig)	<i>Geen restrictie</i>
Richard	Hoogleraar neurologie: * afdeling neurologie Radboudumc (0.8fte) * afdeling Public and Occupational Health Amsterdam UMC (0.2 fte)	- Neuroloog-onderzoeker AmsterdamUMC, locatie AMC, gastvrijheidsaanstelling. - Vice-voorzitter Scientific Advisory Group (SAG) Neurology, European Medicines Agency (EMA); onbetaald - Hoofdredacteur Leerboek Neurologie (Bohn Stafleu van Loghem)	Geen, uitsluitend onderzoek financiering van non-profit instellingen (e.g. ZonMw, Europese Commissie).	<i>Geen restrictie</i>

5 **Inbreng patiëntenperspectief**

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door deelname van relevante patiëntenorganisaties aan de need-for-update en/of prioritering. De verkregen input is meegenomen bij het opstellen van de uitgangsvragen, de keuze voor de uitkomstmaten en bij het opstellen van de overwegingen. De conceptringlijnmodule is tevens ter commentaar

10 voorgelegd aan alle relevante patiëntenorganisaties in de stuur- en expertisegroep (zie 'Samenstelling cluster' onder 'Verantwoording') en aan alle patiëntenorganisaties die niet deelnemen aan de stuur- en expertisegroep, maar wel hebben deelgenomen aan de need-for-update (zie 'Need-for-update' onder 'Verantwoording'). De eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

15

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz

Bij de richtlijnmodule is conform de Wkkgz een kwalitatieve raming uitgevoerd of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling is de richtlijnmodule op verschillende domeinen getoetst (zie het stroomschema).

20

Uit de kwalitatieve raming blijkt dat er waarschijnlijk geen substantiële financiële gevolgen zijn, zie onderstaande tabel.

25 *De kwalitatieve raming volgt na de commentaarfase.*

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module 1 'Antipsychotica bij dementie'		
Module 2 'Antidepressiva bij dementie'		
Module 3 'Biomarkers'		
Module 4 'Leefstijladviezen'		
Module 5 'Follow-up'		

5 **Werkwijze**

AGREE

Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 3.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

Need-for-update, prioritering en uitgangsvragen

Tijdens de need-for-update fase en prioriteringsfase (maart, 2024) inventariseerde het cluster de geldigheid van de richtlijnmodules binnen het cluster. Naast de partijen die deelnemen aan de stuur- en expertisegroep zijn hier ook andere stakeholders voor benaderd. Per richtlijnmodule is aangegeven of deze geldig is, herzien moet worden, kan vervallen of moet worden samengevoegd. Ook was er de mogelijkheid om nieuwe onderwerpen aan te dragen die aansluiten bij één (of meerdere) richtlijn(en) behorend tot het cluster. De richtlijnmodules waarbij door één of meerdere partijen werd aangegeven herzien te worden, werden doorgezet naar de prioriteringsronde. Ook suggesties voor nieuwe richtlijnmodules werden doorgezet naar de prioriteringsronde. Afgevaardigden vanuit de partijen in de stuur- en expertisegroep werden gevraagd om te prioriteren (zie 'Samenstelling cluster' onder 'Verantwoording'). Hiervoor werd de RE-weighted Priority-Setting (REPS) – tool gebruikt. De uitkomsten (ranklijst) werd gebruikt als uitgangspunt voor de discussie. Voor de geprioriteerde richtlijnmodules zijn door de het cluster concept-uitgangsvragen herzien of opgesteld en definitief vastgesteld.

Uitkomstmaten

Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde het cluster welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. Het cluster waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde het cluster tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Methode literatuursamenvatting

Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur is te vinden onder 'Zoeken en selecteren'. Indien mogelijk werd de data uit verschillende studies gepoold in een random-effects model. Review Manager 5.4 werd indien mogelijk gebruikt voor de statistische analyses. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding). GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de

- 5 literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

Tabel 6. Gradaties voor de kwaliteit van wetenschappelijk bewijs

GRADE	Definitie
Hoog	– er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; – het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	– er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; – het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	– er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; – er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	– er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; – de literatuurconclusie is zeer onzeker.

- 10 Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in een richtlijnmodule volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden
- 15 meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het
- 20 nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

- Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit
- 25 bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE
- 30 Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE methodiek.

Formuleren van aanbevelingen

- De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het
- 35 beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door het cluster wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse
- 40 een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling

- 5 wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. Het cluster heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

- 10 In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke
- 15 aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

Tabel 7. Sterkte van de aanbevelingen

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	<i>Sterke aanbeveling</i>	<i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

- 20 Organisatie van zorg
Bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke
- 25 uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de richtlijnmodule Organisatie van zorg.

Commentaar- en autorisatiefase

- 30 De conceptrichtlijnmodule werd voorgelegd aan alle partijen die benaderd zijn voor de need-for-update fase. De commentaren werden verzameld en besproken met het cluster. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door het cluster. De definitieve richtlijnmodule werd ter autorisatie of goedkeuring voorgelegd aan de partijen die beschreven staan bij 'Initiatief en autorisatie'
- 35 onder 'Verantwoording'.

5 Literatuur

- Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.
- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.
- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.
- Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html
- Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol*. 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/design/client/handbook/handbook.html.

5 Richtlijn Dementie – Module 1 Antipsychotica bij dementie

Uitgangsvraag

Wat is de rol van antipsychotica in de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij patiënten met dementie?

De module 'Antipsychotica bij dementie' bestaat uit de twee deelvragen:

1.1 Wat is de effectiviteit van antipsychotica in de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij patiënten met dementie?

1.2 Wat is de meest effectieve antipsychotica als behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij patiënten met dementie?

Introduction

Cognitive issues associated with dementia are well established, but around 90% of the patients with dementia may also experience non-cognitive symptoms such as increased aggression, anxiety, apathy, agitation, depression, delusions, hallucinations and sleep disturbances (NICE, 2018).

Herewith, patients with more advanced dementia could experience neuropsychiatric symptoms (e.g. agitation, aggression, distress, psychosis). These symptoms could be caused by the progression of dementia or by a psychiatric cause. These symptoms significantly impact patients, families, and carers. If these symptoms could be treated successfully, it would have a big impact on the quality of life for everyone concerned.

However, the effectiveness and specific type of antipsychotics is unclear. Therefore, this module aims to evaluate the effectiveness and identify the best antipsychotic treatments for managing neuropsychiatric symptoms in dementia patients.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s):

PICO 1 What is the effectiveness of antipsychotics in comparison to placebo in patients with dementia and neuropsychiatric symptoms?

PICO 2 What is the effectiveness of various antipsychotics in patients with dementia and neuropsychiatric symptoms?

Table 1. PICO

Patients	Patients with dementia (e.g. Alzheimer, vascular, Parkinson, LBD) and neuropsychiatric symptoms (e.g. agitation, aggression, distress, psychosis)
Intervention	Antipsychotics (e.g. Clozapine, Risperidone, Haldol, Dipiperon)
Control 1	Placebo
Control 2	Comparison between antipsychotics
Outcomes	Psychosis, adverse events, agitation, carer burden or care quality of life, health-related quality of life, cognitive function
Other selection criteria	Study design: systematic reviews

Relevant outcome measures

The guideline panel considered psychosis and adverse events as **critical** outcome measures for decision making; and agitation, carer burden or carer quality of life, health-related quality of life, and cognitive function as **important** outcome measures for decision making.

- 5 A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

For all outcome measures, the guideline panel defined a 25% difference for dichotomous outcomes ($0.8 \geq RR \geq 1.25$) and 0.5 SD for continuous outcomes as a minimal clinically (patient) important difference.

If studies used different rating instruments (e.g. psychosis could be measured with NPI, BEHAVE-AD) to measure the same outcome measure, then the standardized mean difference (SMD) is calculated. According to Cohen, SMD values of 0.2-0.5 represent a small clinically relevant effect, values of 0.5-0.8 a medium clinically relevant effect, and values >0.8 represent a large clinically relevant effect (Cohen, 1988).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2010 until 30 August 2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 4086 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- ☐ Systematic reviews in which searches were performed in at least two databases, with a detailed search strategy, risk of bias assessment and results of individual studies available, randomized controlled trials or (observational) comparative studies;
- ☐ Full-text English or Dutch language publication; and
- ☐ Studies according to the PICO.

Initially, 31 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 29 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'). For example, reasons for exclusion were a less recent search (Ma, 2014), search performed in a Chinese database in which the Chinese full text articles were not accessible (Zhang, 2024), insufficient methodological quality (Gerlach, 2020). Eventually, two systematic reviews were selected for inclusion:

- ☐ Subquestion 1.1 Placebo comparison: Mühlbauer (2021)
- ☐ Subquestion 1.2 Head-to-head comparison: Lü (2024)

Summary of literature

PICO 1.1: Description of studies

One systematic review was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in Table 2. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen').

Mühlbauer (2021) performed a Cochrane systematic review that assessed the efficacy and safety of antipsychotics for the treatment of agitation and psychosis in people with Alzheimer's disease and vascular dementia. On 7 January 2021, a search was performed in various international databases (ALOIS, the Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group's register, MEDLINE (Ovid Sp), Embase (Ovid SP), PsycINFO (Ovid SP), CINAHL (EBSCOhost), Web of Science Core Collection (ISI Web of Science), LILACS (BIREME), ClinicalTrials.gov and the World Health Organization's meta-register, and the International Clinical Trials Registry Portal). Studies that were included were randomized, placebo-controlled trials comparing the effects of antipsychotics and placebo for the treatment of agitation or psychosis in people with dementia due to Alzheimer's disease or vascular dementia. Authors excluded studies comparing different antipsychotics head-to-head and antipsychotic withdrawal trials.

5 The search yielded 8233 separate hits of which 24 trials met the eligibility criteria including 6090 patients. Six trials tested a typical antipsychotic (haloperidol, thiothixene), four for agitation and two for psychosis. Twenty trials tested an atypical antipsychotic (e.g. risperidone, olanzapine, aripiprazole, quetiapine), eight for agitation and twelve for psychosis. Pooled data were presented and included in the literature analyses. Reported outcomes measures were psychosis, adverse events (somnolence and extrapyramidal symptoms), agitation, carer burden or carer quality of life, and cognitive function.

PICO 1.2: Description of studies

15 One systematic review and network meta-analysis was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in Table 2. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen').

20 **Lü (2024)** conducted a systematic review and network meta-analysis on the efficacy, acceptability, and tolerability of second-generation antipsychotics, also known as atypical antipsychotics, on behavioural and psychological symptoms of dementia. A search was performed in four databases (PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Trial Register) from inception to December 2023. Patients were included with Alzheimer's dementia (AD), vascular dementia, or mixed dementia. Patients with Parkinson's dementia, Lewy body dementia, other mental comorbidities unrelated to dementia (e.g. depression, delirium, schizophrenia), or uncontrolled physical illness (e.g. any physical disease in the acute phase, cardiovascular- or cerebrovascular accidents) or poorly controlled chronic disease (eg, poorly controlled hypertension and diabetes, residual symptoms of cerebral vascular events convalescence) were excluded. There were no restrictions based on patient's age or the severity of dementia.

30 The search yielded 874 separate hits of which 19 trials met the eligibility criteria for the NMA. Briefly, these studies were published between 1999 and 2023, and their sample sizes varied from 40 to 652 participants with a total of 6374 individuals with intervention lengths ranging from 6 weeks to 36 weeks.

35 The NMA only included three closed loops Quetiapine vs Olanzapine vs placebo, Risperidone vs Quetiapine vs placebo and Risperidone vs Olanzapine vs placebo). Thus, three out of 19 studies included head-to-head comparison:

- 40 ☐ Rainer, 2007: Quetiapine versus Risperidone
- ☐ Schneider, 2006: Olanzapine versus Quetiapine versus Risperidone
- ☐ Tariot, 2006: Quetiapine versus Haloperidol

45 The other studies included in Lü (2024) answered subquestion 1.1: *placebo comparison*, for which Muhlbauer (2021) was already included. In addition, Lü (2024) had an inadequate search strategy for inclusion as an NMA. Therefore, the three studies that performed head-to-head comparison were included rather than the full NMA.

Table 2. Characteristics of included studies

Study	Participants	Comparison	Outcome measures	Comments	Risk of bias (per outcome measure)*
Mühlbauer, 2021	RCTs = 24, including six trials that tested a typical antipsychotic. Total amount of participants = 6374 Mean ages ranged from 72.1 years to 85 years Most patients were female (62.9% to 86%). Mild-to-moderate dementia (n=1), moderate dementia (n=2) and moderate-to-severe dementia (n=4).	Intervention <i>Two types of typical antipsychotic (six trials)</i> <u>Haloperidol (n=5):</u> Range daily dose: 0.5 mg - 12 mg Range duration: 3 - 16 weeks <u>Thiothixene (n=1)</u> Daily dose: 0.25 mg - 18 mg Duration: 11 weeks The trials tested and pooled for the following atypical antipsychotics: Risperidone (7x), Quetiapine (5x), aripiprazole (4x), Olanzapine (3x), brexpiprazole (2x), pimavanserin (1x), tiapride (1x). Control <u>Placebo</u>	<u>Typical antipsychotics:</u> Psychosis: 2 studies; Somnolence: 3 studies; Extrapyramidal symptoms: 3 studies; Agitation: 4 studies ; Carer burden: 1 study; Health-related quality of life: no studies Cognitive function: 2 studies. <u>Atypical antipsychotics:</u> Psychosis: 12 studies; Extrapyramidal symptoms: 15 studies; Agitation: 7 studies; Carer burden: no studies Health-related quality of life: 1 study; Cognitive function: 11 studies.	Detailed information on the study characteristics and RoB can be found in Mühlbauer (2021).	Agitation: Moderate risk of bias Psychosis: Moderate risk of bias Carer burden: Moderate risk of bias Cognitive function: Moderate risk of bias Somnolence: Low risk of bias Extrapyramidal symptoms: Moderate risk of bias
Lü, 2024	RCTs = 20 Total amount of participants = 6374	Intervention: <i>Five types of atypical antipsychotic:</i> Quetiapine, Olanzapine, Risperidone, Brexpiprazole, Aripiprazole Control: Placebo Intervention lengths ranging from 6 weeks to 36 weeks.	Efficacy was defined as the scores improved on the standardized scales. Acceptability was defined as the all-cause dropout rate. Tolerability was defined as the discontinuation rate due to adverse effects (AEs), which included mortality, cerebrovascular adverse events (CVAEs), falls, sedation, extrapyramidal symptoms and urinary symptoms.	Detailed information on the study characteristics and RoB of the included studies can be found in Lü (2024).	RoB is based on supplementary material 3 of Lü (2024): Risk of bias summary for each included study (see appendix)
Rainer, 2007	Sample size: 72 patients with AD, VD, MD No. Female: 42	I: Quetiapine (50–400 mg/day) C: Risperidone (0.5–4 mg/day) Follow-up: 8wk	Psychosis (NPI) Somnolence Extrapyramidal symptoms Agitation (CMAI)	-	RoB all outcomes: Moderate risk of bias

	<i>Mean age (SD): 77.8 (5.3)</i> <i>Country: Austria</i>		Cognitive function (MMS) Burden to the carer (NPI)		
<i>Schneider, 2006</i>	<i>Sample size: 421 patients with AD</i> <i>No. Female: 235</i> <i>Mean age (SD): 77.9 (7.5)</i> <i>Country: United States</i>	Olanzapine (2.5 mg/day or 5 mg/day) versus Quetiapine (25 mg/day or 50 mg/day) versus Risperidone (0.5 mg/day or 1 mg/day) versus placebo <i>Follow-up: 36wk</i> <i>Outcome measured: 12 wk</i>	Psychosis (BPRS and NPI)	-	RoB Psychosis (BPRS): Low risk of bias RoB Psychosis (NPI): Moderate risk of bias**
<i>Tariot, 2006</i>	<i>Sample size: 190 patients with AD, VD</i> <i>No. Female: 145</i> <i>Mean age (SD): 83.2 (6.71)</i> <i>Country: United States</i>	I: Quetiapine (25 – 600 mg/day)) C: Haloperidol (0.5 - 12 mg/day) <i>Follow-up: 10wk</i>	Psychosis (BPRS and CGI-S) Agitation (BPRS-agitation and NPI-NH agitation) Cognition (MMSE) Somnolence	-	RoB: Moderate risk of bias***

*For further details, see risk of bias table in the Appendix.

** Lü (2024) reported low risk of bias for the study Schneider (2006). However, due to baseline differences in the NPI scores, the RoB for the outcome psychosis was concerned with moderate bias.

*** Lü (2024) reported low risk of bias for the study Tariot (2006). However, due to missing information on the blinding and randomization, the RoB for this study was concerned with moderate bias.

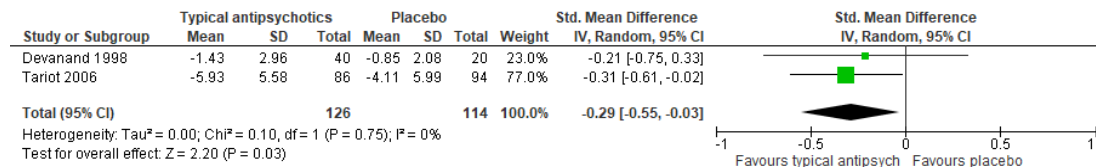
5 Results

1.1 Subquestion - placebo

1.1.1 Typical antipsychotics

Psychosis

10 Two studies of Mühlbauer (2021) reported on psychosis, presented in units of NPI-NH (higher is worse) (Devanand, 1998; Tariot, 2006). The analysis resulted in a SMD of -0.29 (95% CI: -0.55 to -0.03), favouring the typical antipsychotic group. This difference was considered a small clinically relevant effect. Results are shown in a forest plot (Figure 1).



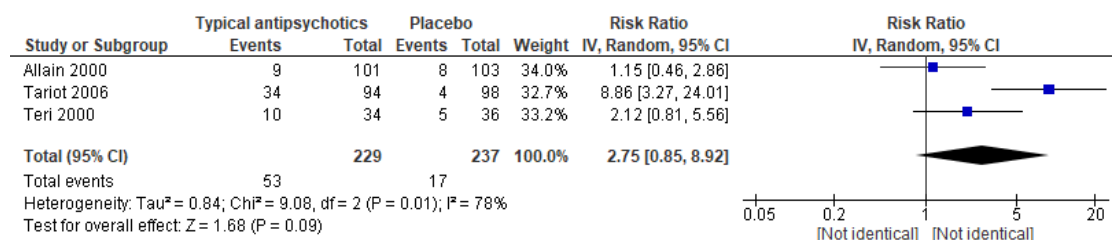
15 **Figure 1. Psychosis: Forest plot of the SMD on the effect of typical antipsychotics versus placebo.**

¹ Devanand (1998): Haloperidol (low dose of 0.50-0.75 mg/day, or standard dose of 2-3 mg/day).

² Tariot (2006): Haloperidol (0.5-12 mg/day).

Somnolence

20 Three studies of Mühlbauer (2021) reported on somnolence, which was assessed with different instrument (Allain, 2000; Tariot, 2006; Teri, 2000). In the antipsychotics group, 53 out of 229 patients experienced somnolence compared to 17 out of 237 patients in the placebo group. This resulted in a risk ratio of 2.75 (95% CI: 0.85 to 8.92) favouring the placebo group. This difference was clinically relevant. Results are shown in a forest plot (Figure 2).



25 **Figure 2. Somnolence: Forest plot of the risk ratio on the effect of typical antipsychotics versus placebo.**

¹ Allain (2000): Haloperidol (2 mg/day; dose could be progressively increased to a maximum of 6 mg/day).

30 ² Tariot (2006): Haloperidol (0.5-12 mg/day).

³ Teri (2000): Haloperidol (0.5-2 mg/day).

Extrapyramidal symptoms

35 Three studies of the SR Mühlbauer (2021) reported on the outcome extrapyramidal symptoms, which was assessed with different instrument (Allain, 2000; Tariot, 2006; Teri, 2000). In the antipsychotics group, 77 out of 229 patients experienced extrapyramidal symptoms compared to 35 out of 238 patients in the placebo group. This resulted in a risk ratio of 2.26 (95% CI: 1.58 to 3.23) favouring the placebo group. This difference was clinically relevant. Results are shown in a forest plot (see Figure 3).

40

5

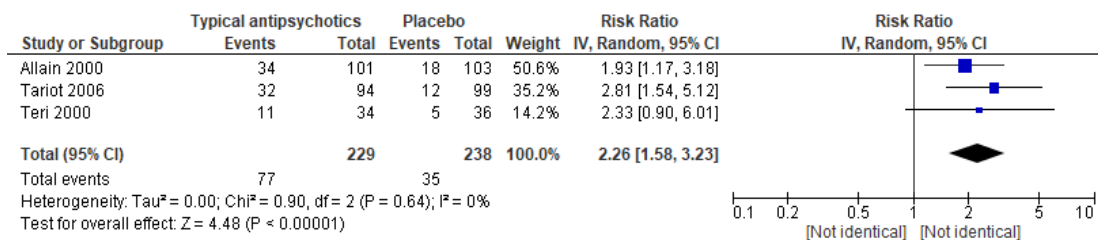


Figure 3. Extrapyramidal symptoms: Forest plot of the risk ratio on the effect of typical antipsychotics versus placebo.

¹ Allain (2000): Haloperidol (2 mg/day; dose could be progressively increased to a maximum of 6 mg/day).

² Tariot (2006): Haloperidol (0.5-12 mg/day).

³ Teri (2000): Haloperidol (0.5-2 mg/day).

15 Agitation

Four studies of Mühlbauer (2021) reported on the outcome agitation, presented in units on CMAI (higher is worse) (Allain, 2000; Devanand, 1998; Finkel, 1995; Teri, 2000). The analysis resulted in a SMD of -0.40 (95% CI: -0.77 to -0.03), favouring the typical antipsychotic group. This difference was considered a small clinically relevant effect. Results are shown in a forest plot (Figure 4).

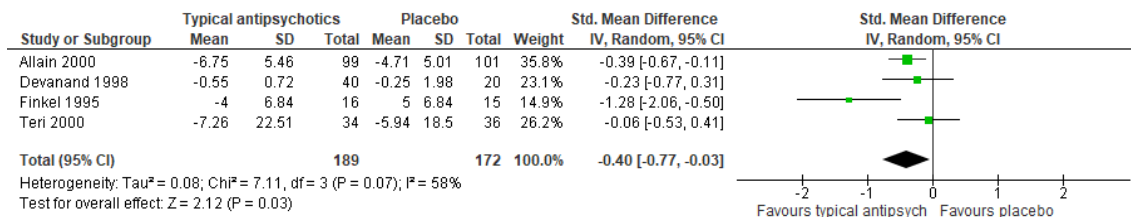


Figure 4. Agitation: Forest plot of the SMD on the effect of typical antipsychotics versus placebo.

¹ Allain (2000): Haloperidol (2 mg/day; dose could be progressively increased to a maximum of 6 mg/day).

² Devanand (1998): Haloperidol (low dose of 0.50-0.75 mg/day, or standard dose of 2-3 mg/day).

³ Finkel (1995): Thiothixene (mean dose 4.6 mg/day with a range of 0.25 to 18 mg/day).

⁴ Teri (2000): Haloperidol (0.5-2 mg/day).

30 Carer burden or carer quality of life

One study from the SR of Mühlbauer (2021) reported on caregiver burden (Teri, 2000). The mean difference of the caregiver burden with patients treated with typical antipsychotics (Haloperidol; 0.5-2 mg/day) ($n=34$, -1.88 ± 8.89) versus caregiver burden with patients treated with placebo ($n=36$, -2.58 ± 9.67), was 0.70 (95% CI: -3.65 to 5.05), favouring the placebo group. This difference was not clinically relevant.

35 Health-related quality of life

Mühlbauer (2021) did not report this outcome.

40 Cognitive function (important)

Two studies of Mühlbauer (2021) reported on the outcome cognitive functioning, presented in units of MMSE (Tariot, 2006; Teri, 2000). The mean difference between patients treated with typical antipsychotics ($n=97$) and patients treated with placebo ($n=108$) was -0.25 (95% CI: -1.27 to 0.77). This difference was not clinically relevant. Results are shown in a forest plot (Figure 5).

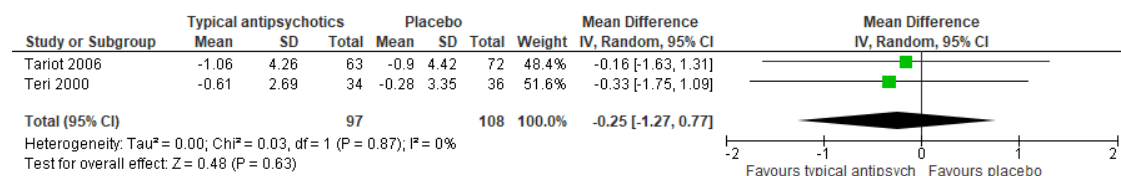


Figure 5. Cognitive function: Forest plot of the mean difference on the effect of typical antipsychotics versus placebo.

¹ Tariot (2006): Haloperidol (0.5-12 mg/day).

² Teri (2000): Haloperidol (0.5-2 mg/day).

1.1.2 Atypical antipsychotics

Psychosis

Twelve studies of Mühlbauer (2021) reported on psychosis, presented in units of NPI-NH (higher is worse) (Ballard, 2018; Deberdt, 2005; De Deyn, 2004; De Deyn, 2005; Mintzer, 2006; Mintzer, 2007; NCT00187742, 2006; Paleacu, 2008; RIS-INT-83, 2003; Schneider, 2003; Streim, 2008; Tariot, 2006). The analysis resulted in a SMD of -0.11 (95% CI: -0.18 to -0.03), favouring the atypical antipsychotic group. This difference was not clinically relevant. Results are shown in a forest plot (Figure 6).

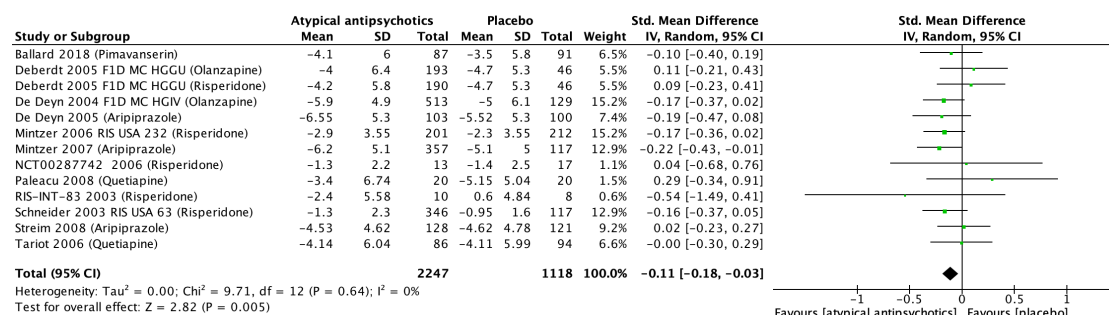


Figure 6. Psychosis: Forest plot of the SMD on the effect of atypical antipsychotics versus placebo.

¹ Ballard (2018): Pimavanserin (2x17 mg tablets daily).

² Deberdt (2005) F1D MC HGGU: Risperidone (0.5-2 mg/day).

³ Deberdt (2005) F1D MC HGGU: Olanzapine (2.5-10 mg/day).

⁴ De Deyn (2004) F1D MC HGIV: Olanzapine (1.0, 2.5, 5.0, or 7.5 mg/day).

⁵ De Deyn (2005): Aripiprazole (2-15 mg/day).

⁶ Mintzer (2006) RIS USA 232: Risperidone (1.0-1.5 mg/day).

⁷ Mintzer (2007): Aripiprazole (2, 5, or 10 mg/day).

⁸ NCT00287742 (2006): Risperidone (0.5-2 mg/day).

⁹ Paleacu (2008): Quetiapine (50-300 mg/day).

¹⁰ RIS-INT-83 (2003): Risperidone (1-1.5 mg/day).

¹¹ Schneider (2003) RIS USA 63: Risperidone (1, 2, or 4 mg/day).

¹² Streim (2008): Aripiprazole (2-15 mg/day).

¹³ Tariot (2006): Quetiapine (25-600 mg/day).

Somnolence

Thirteen studies of Mühlbauer (2021) reported on somnolence, which was assessed with different instrument (Allain, 2000; Ballard, 2018; Brodaty, 2003; Deberdt, 2005; De Deyn, 2005; Grossberg, 2020b; Mintzer, 2006; Mintzer, 2007; Paleacu, 2008; Schneider, 2006; Streim, 2008; Tariot, 2006; Zhong, 2007). In the antipsychotics group, 352 out of 2353 patients experienced somnolence compared to 108 out of 1525 patients in the placebo group. This resulted in a risk ratio of 2.39 (95% CI: 1.67 to 3.40) favouring the placebo group. This difference was clinically relevant. Results are shown in a forest plot (see Figure 7).

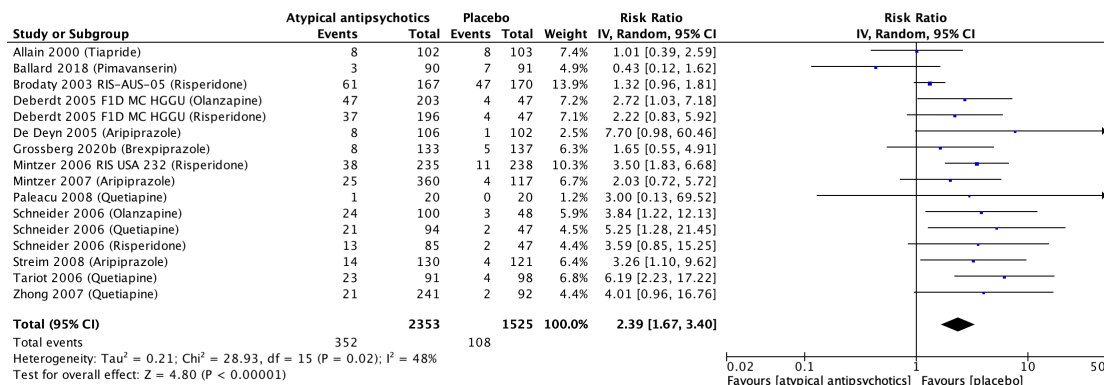


Figure 7. Somnolence: Forest plot of the risk ratio on the effect of atypical antipsychotics versus placebo.

¹ Allain (2000): Tiapride (100 mg/day; dose could be progressively increased to a maximum of 300 mg/day).

² Ballard (2018): Pimavanserin (2x17 mg tablets daily).

³ Brodaty (2003) RIS-AUS-05: Risperidone (0.5-2 mg/day).

⁴ Deberdt (2005) F1D MC HGGU: Risperidone (0.5-2 mg/day).

⁵ Deberdt (2005) F1D MC HGGU: Olanzapine (2.5-10 mg/day).

⁶ De Deyn (2005): Aripiprazole (2-15 mg/day).

⁷ Grossberg (2020b): Brexiprazole (0.5-2 mg/day).

⁸ Mintzer (2006) RIS USA 232: Risperidone (1.0-1.5 mg/day).

⁹ Mintzer (2007): Aripiprazole (2, 5, or 10 mg/day).

¹⁰ Paleacu (2008): Quetiapine (50-300 mg/day).

¹¹ Schneider (2006): Risperidone (tablets of 0.5 and 1.0 mg. Mean last dose 1.0 mg/day).

¹² Schneider (2006): Quetiapine (tables of 25 and 50 mg. Mean last dose 56.6 mg/day).

¹³ Schneider (2006): Olanzapine (tablets of 2.5 and 5.0 mg. Mean last dose 5.5 mg/day).

¹⁴ Streim (2008): Aripiprazole (2-15 mg/day).

¹⁵ Tariot (2006): Quetiapine (25-600 mg/day).

¹⁶ Zhong (2007): Quetiapine (100-200 mg/day).

Extrapyramidal symptoms

Fifteen studies of the SR Mühlbauer (2021) reported on the outcome extrapyramidal symptoms, which was assessed with different instrument (Allain, 2000; Brodaty, 2003; Deberdt, 2005; De Deyn, 2005; Grossberg, 2020a; Grossberg, 2020b; Mintzer, 2006; Mintzer, 2007; NCT00187742, 2006; Paleacu, 2008; RIS-INT-83, 2003; Schneider, 2006; Streim, 2008; Tariot, 2006; Zhong, 2007). In the antipsychotics-group, 361 out of 2582 patients experienced extrapyramidal symptoms compared to 131 out of 1598 patients in the placebo group. This resulted in a risk ratio of 1.39 (95% CI: 1.14 to 1.68) favouring the placebo group. This difference was clinically relevant. Results are shown in a forest plot (see Figure 8).

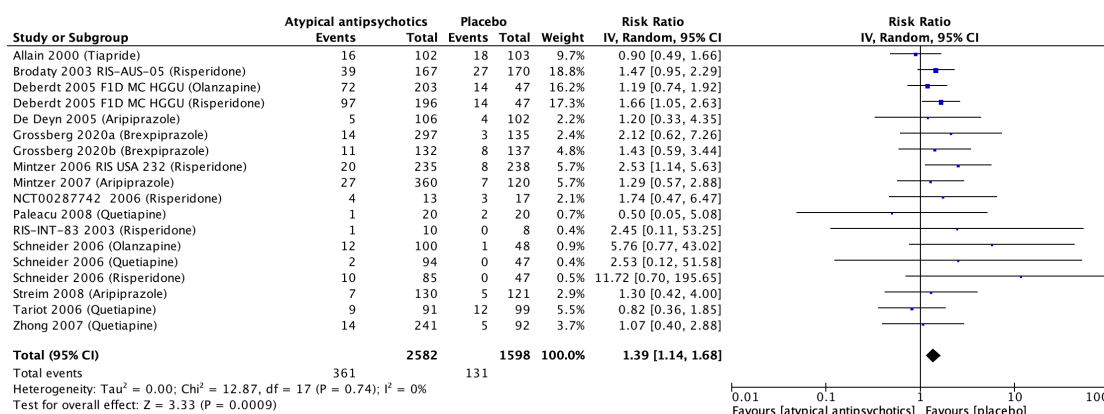


Figure 8. Extrapyramidal symptoms: Forest plot of the risk ratio on the effect of atypical antipsychotics versus placebo.

¹ Allain (2000): Tiapride (100 mg/day; dose could be progressively increased to a maximum of 300 mg/day).

² Brodaty (2003) RIS-AUS-05: Risperidone (0.5-2 mg/day).

³ Deberdt (2005) F1D MC HGGU: Olanzapine (2.5-10 mg/day).

⁴ Deberdt (2005) F1D MC HGGU: Risperidone (0.5-2 mg/day).

- 5 ⁵ De Deyn (2005): Aripiprazole (2-15 mg/day).
⁶ Grossberg (2020a): Brexpiprazole (0.5-2 mg/day).
⁷ Grossberg (2020b): Brexpiprazole (0.5-2 mg/day).
⁸ Mintzer (2006) RIS USA 232: Risperidone (1.0-1.5 mg/day).
⁹ Mintzer (2007): Aripiprazole (2, 5, or 10 mg/day).
10 ¹⁰ NCT00287742 (2006): Risperidone (0.5-2 mg/day).
¹¹ Paleacu (2008): Quetiapine (50-300 mg/day).
¹² RIS-INT-83 (2003): Risperidone (1-1.5 mg/day).
¹³ Schneider (2006): Risperidone (tablets of 0.5 and 1.0 mg. Mean last dose 1.0 mg/day).
¹⁴ Schneider (2006): Quetiapine (tables of 25 and 50 mg. Mean last dose 56.6 mg/day).
15 ¹⁵ Schneider (2006): Olanzapine (tablets of 2.5 and 5.0 mg. Mean last dose 5.5 mg/day).
¹⁶ Streim (2008): Aripiprazole (2-15 mg/day).
¹⁷ Tariot (2006): Quetiapine (25-600 mg/day).
¹⁸ Zhong (2007): Quetiapine (100-200 mg/day).

20 Agitation

Seven studies of Mühlbauer (2021) reported on the outcome agitation, presented in units on CMAI (higher is worse) (Allain, 2000; Ballard, 2005; Grossberg 2020a; Grossberg, 2020b; Schneider, 2006; Zhong, 2007). The analysis resulted in a SMD of -0.21 (95% CI: -0.30 to -0.12), favouring the atypical antipsychotic group. This difference was not clinically relevant.
25 Results are shown in a forest plot (Figure 9).

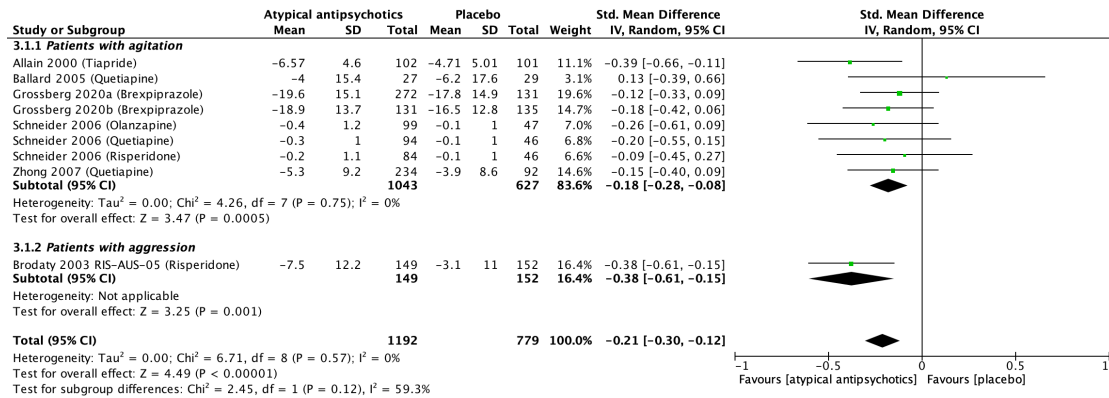


Figure 9. Agitation: Forest plot of the SMD on the effect of atypical antipsychotics versus placebo.

- 30 ¹ Allain (2000): Tiapride (100 mg/day; dose could be progressively increased to a maximum of 300 mg/day).
² Ballard (2005): Quetiapine (50-100 mg/day).
³ Grossberg (2020a): Brexpiprazole (0.5-2 mg/day).
⁴ Grossberg (2020b): Brexpiprazole (0.5-2 mg/day).
⁵ Schneider (2006): Olanzapine (tablets of 2.5 and 5.0 mg. Mean last dose 5.5 mg/day).
35 ⁶ Schneider (2006): Quetiapine (tables of 25 and 50 mg. Mean last dose 56.6 mg/day).
⁷ Schneider (2006): Risperidone (tablets of 0.5 and 1.0 mg. Mean last dose 1.0 mg/day).
⁸ Zhong (2007): Quetiapine (100-200 mg/day).
⁹ Brodaty (2003) RIS-AUS-05: Risperidone (0.5-2 mg/day).

40 Carer burden or carer quality of life

Mühlbauer (2021) did not reported this outcome.

Health-related quality of life

- One study from the SR of Mühlbauer (2021) reported on caregiver burden (Schneider, 2006).
45 This study studied three atypical antipsychotics: Olanzapine, Quetiapine and Risperidone.
Overall, the mean difference in health-related quality of life in patients treated with typical antipsychotics versus placebo was 0.95 (95%CI: -4.14 to 6.04). This difference was not clinically relevant. Results are shown in a forest plot (Figure 10).

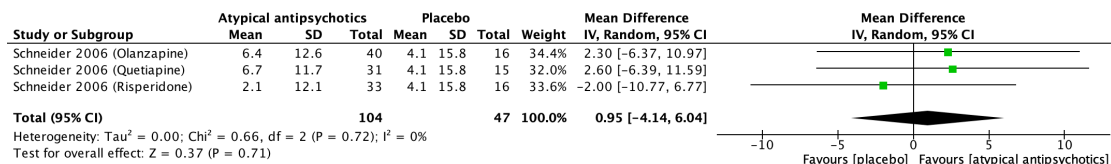


Figure 10. Health-related quality of life: Forest plot of the mean difference on the effect of atypical antipsychotics versus placebo.

¹ Schneider (2006): Risperidone (tablets of 0.5 and 1.0 mg. Mean last dose 1.0 mg/day).

² Schneider (2006): Olanzapine (tablets of 2.5 and 5.0 mg. Mean last dose 5.5 mg/day).

³ Schneider (2006): Quetiapine (tables of 25 and 50 mg. Mean last dose 56.6 mg/day).

Cognitive function

Eleven studies of Mühlbauer (2021) reported on the outcome cognitive functioning, presented in units of MMSE) (Ballard, 2005; Ballard, 2018; Deberdt, 2005; De Deyn, 2005; Grossberg 2020a; Grossberg, 2020b; Mintzer, 2007; Schneider, 2006; Streim, 2008; Tariot, 2006; Zhong, 2007). The SMD between patients treated with atypical antipsychotics ($n=1759$) and patients treated with placebo ($n=939$) was -0.11 (95% CI: -0.22 to -0.01). This difference was not clinically relevant. Results are shown in a forest plot (Figure 11).

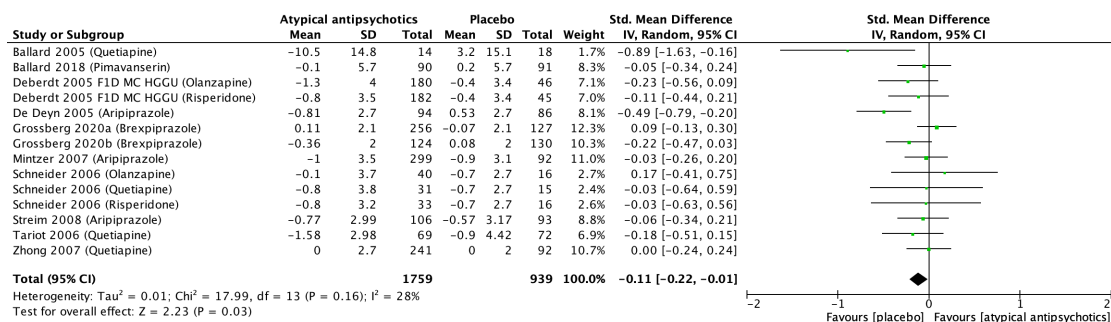


Figure 11. Cognitive function: Forest plot of the SMD on the effect of atypical antipsychotics versus placebo.

¹ Ballard (2005): Quetiapine (50-100 mg/day).

² Ballard (2018): Pimavanserin (2x17 mg tablets daily).

³ Deberdt (2005) F1D MC HGGU: Olanzapine (2.5-10 mg/day).

⁴ Deberdt (2005) F1D MC HGGU: Risperidone (0.5-2 mg/day).

⁵ De Deyn (2005): Aripiprazole (2-15 mg/day).

⁶ Grossberg (2020a): Brexpiprazole (0.5-2 mg/day).

⁷ Grossberg (2020b): Brexpiprazole (0.5-2 mg/day).

⁸ Mintzer (2007): Aripiprazole (2, 5, or 10 mg/day).

⁹ Schneider (2006): Quetiapine (tables of 25 and 50 mg. Mean last dose 56.6 mg/day).

¹⁰ Schneider (2006): Olanzapine (tablets of 2.5 and 5.0 mg. Mean last dose 5.5 mg/day).

¹¹ Schneider (2006): Risperidone (tablets of 0.5 and 1.0 mg. Mean last dose 1.0 mg/day).

¹² Streim (2008): Aripiprazole (2-15 mg/day).

¹³ Tariot (2006): Quetiapine (25-600 mg/day).

¹⁴ Zhong (2007): Quetiapine (100-200 mg/day).

1.2 Subquestion - Head-to-head comparison

1.2.1 Typical antipsychotics

Lü (2024) does not report any head-to-head comparisons on typical antipsychotics. The comparison of the typical antipsychotic Haloperidol to the atypical antipsychotic Quetiapine is reported in 1.2.2.

1.2.2 Atypical antipsychotics

Psychosis

Quetiapine vs Risperidone

Two studies reported on psychosis (Rainer, 2007; Schneider, 2006). The two studies used different scales, and Rainer (2007) did not report the mean (SD), thus data could not be pooled.

Rainer (2007) reported psychosis in units of NPI-NH, which decreased from 25.6 to 17.5 with Quetiapine (n=34; 50-400 mg/day) and from 25.7 to 16.6 with Risperidone (n=31; 0.5-4 mg/day). Mean (SD) was not reported, thus the mean difference could not be calculated and clinical relevance could not be assessed.

Schneider (2006) reported psychosis with the BPRS and NPI. NPI score was reduced with 16.6 ± 18.3 in the Quetiapine group (n=31; mean last dose 56.5 mg/day) and 16.4 ± 15.0 in the Risperidone group (n=32; mean last dose 1.0 mg/day). This resulted in a mean difference of 0.20 (95%CI: -8.84 to 9.24), in favour of the Quetiapine group, which was not clinically relevant. BPRS score was reduced with 7.4 ± 9.8 in the Quetiapine group (n=30) and 8.5 ± 12.2 in the Risperidone group (n=32). This resulted in a mean difference of 1.10 (95%CI: -4.39 to 6.59), in favour of the Risperidone group, which was not clinically relevant.

Olanzapine vs Quetiapine

One study reported on psychosis (Schneider, 2006) measured with the BPRS and NPI. The NPI score was reduced with 14.0 ± 18.7 point in the Olanzapine group (n=40; mean last dose 5.5 mg/day) and 16.6 ± 18.3 in the Quetiapine group (n=31; mean last dose 56.5 mg/day). This resulted in a mean difference of 2.20 (95%CI: -6.46 to 10.86), in favour of the Quetiapine group, which was not clinically relevant. BPRS score was reduced with 7.4 ± 9.8 in the Olanzapine group (n=40) and 7.4 ± 9.8 in the Quetiapine group (n=30). This resulted in a mean difference of 0.00 (95%CI: -4.64 to 4.64), which was not clinically relevant.

Olanzapine vs Risperidone

One study reported on psychosis (Schneider, 2006) measured with the BPRS and NPI. NPI score was reduced with 14.0 ± 18.7 point in the Olanzapine group (n=40; mean last dose 5.5 mg/day) and 16.4 ± 15.0 in the Risperidone group (n=32; mean last dose 1.0 mg/day). This resulted in a mean difference of 2.40 (95%CI: -5.58 to 10.18), in favour of the Risperidone group, which was not clinically relevant. BPRS score was reduced with 7.4 ± 9.8 in the Olanzapine group (n=40) and 8.5 ± 12.2 in the Risperidone group (n=32). This resulted in a mean difference of 1.10 (95%CI: -4.10 to 6.30), in favour of the Risperidone group, which was not clinically relevant.

Quetiapine vs Haloperidol

One study reported on psychosis (Tariot, 2006), measured with the BPRS and CGI-S after 10 weeks. The BPRS score was reduced by 9.06 ± 11.07 in the Quetiapine group (n=85; 25-600 mg/day) and 7.13 ± 10.85 in the Haloperidol group (n=86; 0.5-12 mg/day). This resulted in a mean difference of 1.93 (95%CI: -1.36 to 5.22), in favour of the Haloperidol group, which was not clinically relevant. The CGI-S score was reduced by 0.60 ± 1.05 in the Quetiapine group (n=85) and 0.52 ± 1.00 in the Haloperidol group (n=86). This resulted in a mean

- 5 difference of 0.08 (95%CI: -0.23 to 0.39), in favour of the Quetiapine group, which was not clinically relevant.

Somnolence

Quetiapine vs Risperidone

- 10 One study reported on somnolence (Rainer, 2007). Two of the 38 patients with Quetiapine (50-400 mg/day) (5.3%) experienced somnolence compared to zero of the 34 patients with Risperidone (0.5-4 mg/day) (0%). This resulted in a risk ratio of -0.05 (95%CI: -0.14 to 0.03), in favour of the Risperidone group, which was not clinically relevant.

Quetiapine vs Haloperidol

- 15 One study reported on somnolence (Tariot, 2006). 23 of the 91 patients with Quetiapine (25-600 mg/day) (25.3%) experienced somnolence compared to 34 of the 94 patients with Haloperidol (0.5-12 mg/day) (36.2%). This resulted in a risk ratio of -0.11 (95%CI: -0.24 to 0.02), in favour of the Quetiapine group, which was not clinically relevant.

20

Extrapyramidal symptoms

Quetiapine vs Risperidone

- 25 One study reported on extrapyramidal symptoms (Rainer, 2007). The incidence of extrapyramidal symptoms, as measured by the mean change from baseline to endpoint in SAS scores, increased with a score of (5.00 – 5.06) 0.06 in the Quetiapine group (n=38; 50-400 mg/day) and a score of (5.68 – 6.03) 0.35 in the Risperidone group (n=34; 0.5-4 mg/day). Mean (SD) was not reported, thus the mean difference could not be calculated and clinical relevance could not be assessed.

Agitation

Quetiapine vs Risperidone

- 30 One study reported on agitation (Rainer, 2007). Both Quetiapine and Risperidone showed some efficacy against agitation, as shown by a reduction in CMAI scores from baseline to Week 8, with no significant differences between treatments (Quetiapine, 59.21 to 55.67, n=33 (50-400 mg/day); Risperidone, 54.48 to 48.97, n=31 (0.5-4 mg/day)). Mean (SD) was not reported, thus the mean difference could not be calculated and clinical relevance could not be assessed.

Quetiapine vs Haloperidol

- 40 One study reported on agitation (Tariot, 2006), measured with the BPRS-agitation and NPI-NH agitation. After 10 weeks the BPRS agitation scale was reduced by 2.14 ± 3.58 in the Quetiapine group (n=85; 25-600 mg/day) and 2.37 ± 3.43 in the Haloperidol group (n=86; 0.5-12 mg/day). This resulted in a mean difference of 0.23 (95%CI: -0.82 to 1.28), in favour of the Haloperidol group, which was not clinically relevant. After 10 weeks the NPI-NH agitation scale was reduced by 2.63 ± 4.99 in the Quetiapine group (n=86) and 2.43 ± 4.45 in the Haloperidol group (n=86). This resulted in a mean difference of 0.20 (95%CI: -1.36 to 1.76), in favour of the Quetiapine group, which was not clinically relevant.

Carer burden or carer quality of life

Quetiapine vs Risperidone

- 50 One study reported on burden to the carer, presented in units of NPI-NH (Rainer, 2007). The NPI score was reduced from 30.2 to 27.7 with Quetiapine (n=34; 50-400 mg/day) and from 30.3 to 26.7 with Risperidone (n=31; 0.5-4 mg/day). Mean (SD) was not reported, thus the mean difference could not be calculated and clinical relevance could not be assessed.

55

5 **Health-related quality of life**

None of the studies reported on health-related quality of life

Cognitive function

Quetiapine vs Risperidone

- 10 One study reported on cognitive function (Rainer, 2007) measured with MMSE. The MMSE score remained stable from baseline to Week 8 with Quetiapine (n=30; 50-400 mg/day) (18.50 to 18.47) and Risperidone (n=26; 0.5-4 mg/day) (18.00 to 18.65). Mean (SD) was not reported, thus the mean difference could not be calculated and clinical relevance could not be assessed.

15

Quetiapine vs Haloperidol

- One study reported on cognitive function (Tariot 2006) measured with MMSE. The MMSE score was reduced by 1.58 ± 2.98 in the Quetiapine group (n=69; 25-600 mg/day) and 1.06 ± 4.26 in the Haloperidol group (n=63; 0.5-12 mg/day). This resulted in a mean difference of 0.52 (95%CI: -0.75 to 1.79), in favour of the Quetiapine group, which was not clinically relevant.
- 20

Summary of Findings

Subquestion 1.1: Placebo comparisons

1. Typical antipsychotics

Population: Patients with dementia and neuropsychiatric symptoms

Intervention: typical antipsychotics; Comparator: Placebo

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Summary
		Placebo	Typical antipsychotics		
Psychosis (critical)	Measured by: NPI-NH Scale: - Lower better Based on data from 240 participants in 2 studies	Difference: SMD 0.29 lower (CI 95% 0.55 lower - 0.03 lower)		Very low Due to very serious risk of bias and serious imprecision ¹	We are uncertain whether typical antipsychotics improve or worsen psychosis
Somnolence (critical)	Relative risk: 2.75 (CI 95% 0.85 - 8.92) Based on data from 466 participants in 3 studies	7 per 100	19 per 100	Low Due to serious risk of bias and serious imprecision ²	Typical antipsychotics may worsen somnolence
		Difference: 12 more per 100 (CI 95% 4 fewer - 26 more)			
Extrapyramidal symptoms (critical)	Relative risk: 2.26 (CI 95% 1.58 - 3.23) Based on data from 467 participants in 3 studies	15 per 100	33 per 100 Difference: 18 more per 100 (CI 95% 8 more - 33 more)	Moderate Due to serious risk of bias ³	Typical antipsychotics probably worsen extrapyramidal symptoms
Agitation (important)	Measured by: CMAI Scale: Lower better Based on data from 361 participants in 4 studies	Difference: SMD 0.40 lower (CI 95% 0.77 lower - 0.03 lower)		Very low Due to very serious risk of bias, and serious imprecision ⁴	We are uncertain whether typical antipsychotics improve or worsen agitation
Carer burden (important)	Measured by: Scale: Lower better Based on data from 70 participants in 1 study	Difference: MD 0.70 higher (CI 95% 3.65 lower - 5.05 higher)		Very low Due to serious risk of bias and very serious imprecision ⁵	We are uncertain whether typical antipsychotics improve or worsen carer burden
Cognitive function (important)	Measured by: Scale: - High better Based on data from 205 participants in 2 studies	Difference: MD 0.23 lower (CI 95% 1.27 lower - 0.77 higher)		Very low Due to serious risk of bias and very serious imprecision ⁶	We are uncertain whether typical antipsychotics improve or worsen cognitive function
Health-related quality of life (important)	-	-		No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of typical antipsychotics on health-related quality of life

CMAI: Cohen-Mansfield Agitation Inventory; NPI - NH: Neuropsychiatric Inventory Home Version; SMD: Standardized mean difference; MD: Mean difference.

1. *Risk of Bias: very serious. All studies were rated at high risk of bias in at least one of the following domains: selection bias (comparability of study groups), attrition bias (incomplete outcome data), and other bias (use of a run-in period); Imprecision: serious. Wide confidence intervals.*
2. *Risk of Bias: serious. Due to high dropout rates, baseline differences, and missing information on multiple domains; Imprecision: serious. Wide confidence intervals.*
3. *Risk of Bias: serious. Due to high dropout rates, baseline differences, and missing information on multiple domains.*
4. *Risk of Bias: very serious. All studies were rated at high risk of bias in at least one of the following domains: selection bias (comparability of study groups), attrition bias (incomplete outcome data), and other bias (use of a run-in period); Imprecision: serious. Confidence interval indicates both an important effect and an effect with no clinical relevance.*
5. *Risk of Bias: serious. Due to missing information on multiple domains and because the study was rated at high risk of bias at the following domain: other sources of bias (use of a run-in period, commercial funding). Imprecision: very serious. Wide confidence intervals (crossing one border of clinical relevance) and the low number of patients.*
6. *Risk of Bias: serious. Due to missing information on multiple domains and because the studies were rated at high risk of bias at the following domain: other sources of bias (use of a run-in period, commercial funding); Imprecision: serious. Wide confidence intervals and the low number of patients.*

2. Atypical antipsychotics

Population: Patients with dementia and neuropsychiatric symptoms

Intervention: Atypical Antipsychotics; Comparator: Placebo

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Summary
		Placebo	Atypical antipsychotics		
Psychosis (critical)	Measured by: NPI-NH Scale: 1 - 12 Lower better Based on data from 3364 participants in 12 studies Follow up 3 to 12 weeks	Difference: SMD 0.11 lower (CI 95% 0.18 lower - 0.03 lower)		Low Due to serious risk of bias and serious imprecision ¹	Atypical antipsychotics may have little or no effect on psychosis
Somnolence (critical)	Relative risk: 2.39 (CI 95% 1.67 - 4.4) Based on data from 3878 participants in 13 studies Follow up 3 to 12 weeks	71 per 1000	150 per 1000 Difference: 79 more per 1000	Low Due to serious risk of bias and serious imprecision ²	Atypical antipsychotics may worsen somnolence
Extrapyramidal symptoms (critical)	Relative risk: 1.39 (CI 95% 1.14 - 1.68) Based on data from 4180 participants in 15 studies Follow up 3 to 12 weeks	82 per 1000	140 per 1000 Difference: 58 more per 1000	Low Due to serious risk of bias and serious imprecision ³	Atypical antipsychotics may worsen extrapyramidal symptoms
Agitation (important)	Measured by: CMAI Scale: 29 - 203 High better Based on data from 1971 participants in 9 studies Follow up 3 to 12 weeks	Difference: SMD 0.21 lower (CI 95% 0.30 lower - 0.12 lower)		Low Due to serious risk of bias and serious imprecision ⁴	Atypical antipsychotics may have little or no difference on agitation
Health-related quality of life (important)	Measured by: Scale: High better Based on data from 151 participants in 1 study	Difference: MD 0.95 higher (CI 95% 4.14 lower - 6.04 higher)		Very low Due to serious risk of bias, serious inconsistency and serious imprecision ⁵	We are uncertain whether atypical antipsychotics improve or worsen health-related quality of life
Cognitive function (important)	Measured by: Scale: High better Based on data from 2698 participants in 11 studies	Difference: SMD 0.11 lower (CI 95% 0.22 lower - 0.01 lower)		Low Due to serious risk of bias and serious imprecision ⁶	Atypical antipsychotics may have little or no difference on cognitive function

Carer burden (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of atypical antipsychotics on carer burden
------------------------------------	---	---	--	---

CMAI: Cohen-Mansfield Agitation Inventory; NPI - NH: Neuropsychiatric Inventory Home Version; SMD: Standardized mean difference; MD: Mean difference.

1. Risk of Bias: serious. All studies were rated at high risk of bias in at least one of the following domains: selection bias (comparability of study groups), attrition bias (incomplete outcome data), reporting bias (selective outcome reporting), and other bias; Imprecision: serious. Wide confidence intervals.

2. Risk of bias: serious. All studies were rated at high risk of bias in at least one of the following domains: selection bias (comparability of study groups), attrition bias (incomplete outcome data), reporting bias (selective outcome reporting), and other bias; Imprecision: serious. Wide confidence intervals.

3. Risk of Bias: serious. All studies were rated at high risk of bias in at least one of the following domains: selection bias (comparability of study groups), attrition bias (incomplete outcome data), reporting bias (selective outcome reporting), and other bias; Imprecision: serious. Wide confidence intervals (crossing border of clinical relevance).

4. Risk of Bias: serious. All studies were rated at high risk of bias in at least one of the following domains: selection bias (comparability of study groups), attrition bias (incomplete outcome data), reporting bias (selective outcome reporting), and other bias; Imprecision: serious. Wide confidence intervals (crossing border of clinical relevance).

5. Risk of Bias: serious. Due to missing information about randomization procedure and blinding, and high risk of attrition bias (incomplete outcome data). Inconsistency: serious. Conflicting results. Imprecision: serious. Wide confidence intervals and the low number of patients.

6. Risk of Bias: serious. All studies were rated at high risk of bias in at least one of the following domains: selection bias (comparability of study groups), attrition bias (incomplete outcome data), reporting bias (selective outcome reporting), and other bias; Imprecision: serious. Wide confidence intervals (crossing border of clinical relevance).

Subquestion 1.2: Head-to-head comparisons

1.2.1 Typical antipsychotics

Population: Patients with dementia and neuropsychiatric symptoms

Intervention: Typical Antipsychotics; Comparator: Head-to-head

Not reported.

1.2.2 Atypical antipsychotics

Population: Patients with dementia and neuropsychiatric symptoms

Intervention: Atypical Antipsychotics; Comparator: Head-to-head

Quetiapine vs Risperidone

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Summary
		Risperidone	Quetiapine		
Psychosis (critical)	Based on data from 128 participants in 2 studies Follow up 8 to 12 weeks	Results do not show a difference in treatment. Since the studies used different scales, and not reported mean (SD), data could not be pooled.		Low Due to serious risk of bias and serious imprecision ¹	Quetiapine may have little or no difference on psychosis compared to Risperidone.
Somnolence (critical)	Relative risk: 0.05 (CI 95% -0.03 - 0.14) Based on data from 72 participants in 1 studies Follow up 8 weeks	0 per 1000	53 per 1000 Difference: 53 fewer per 1000 (CI 95% 0 fewer - 0 fewer)	Low Due to serious risk of bias and serious imprecision ²	Quetiapine may have little or no difference on somnolence compared to Risperidone
Extrapyramidal symptoms (critical)	Based on data from 72 participants in 1 studies Follow up 8 weeks	The SAS score increased by 0.6 in the Quetiapine group, and 0.35 in the Risperidone group. Mean (SD) was not reported.		Low Due to serious risk of bias and serious imprecision ³	Quetiapine may have little or no difference on extrapyramidal symptoms compared to Risperidone
Agitation (important)	Based on data from 72 participants in 1 studies Follow up 8 weeks	The CMAI score reduced by 3.54 in the Quetiapine group, and 5.51 in the Risperidone group. Mean (SD) was not reported.		Low Due to serious risk of bias and serious imprecision ⁴	Quetiapine may have little or no difference on agitation compared to Risperidone
Carer burden (important)	Based on data from 72 participants in 1 studies Follow up 8 weeks	The NPI-NH score reduced by 2.5 in the Quetiapine group, and 3.6 in the Risperidone group. Mean (SD) was not reported.		Low Due to serious risk of bias and serious imprecision ⁵	Quetiapine may have little or no difference on Carer Burden compared to Risperidone

Cognitive function (important)	Based on data from 72 participants in 1 studies Follow up 8 weeks	The MMSE score reduced by 0.03 in the Quetiapine group, and increased by 0.65 in the Risperidone group. Mean (SD) was not reported.	Low Due to serious risk of bias and serious imprecision ⁶	Quetiapine may have little or no difference on Cognitive function compared to Risperidone
Health-related quality of life (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of Quetiapine on health-related quality of life

SAS: Simpson Angus scale; CMAI: Cohen-Mansfield Agitation Inventory; NPI - NH: Neuropsychiatric Inventory Home Version; MMSE: Mini-Mental State Examination; MD: mean difference; SD: standardized difference

1. Risk of Bias: serious. Imprecision: serious. Wide confidence intervals.

2. Risk of Bias: serious. Imprecision: serious. Low number of patients.

3. Risk of Bias: serious. Imprecision: serious. Low number of patients.

4. Risk of Bias: serious. Imprecision: serious. Low number of patients.

5. Risk of Bias: serious. Imprecision: serious. Low number of patients.

6. Risk of Bias: serious. Imprecision: serious. Low number of patients.

Olanzapine vs Quetiapine

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Summary
		Olanzapine	Quetiapine		
Psychosis (critical)	Based on data from 71 participants in 1 studies Follow up 12 weeks	Psychosis was reported with BPRS and NPI-NH score. The MD for BPRS was 2.20 (95%CI: - 6.46 to 10.86) in favour of the Quetiapine group. The MD for NPI was 0.0 (95% CI: -4.64 to 4.64).		Low Due to serious risk of bias and serious imprecision ¹	Quetiapine may have little or no difference on psychosis compared to Olanzapine
Extrapyramidal symptoms (critical) Somnolence (critical) Agitation (important) Carer burden (important) Cognitive function (important) Health-related quality of life (important)	-	-		No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of Quetiapine on extrapyramidal symptoms, somnolence, agitation, carer burden, cognitive function, and health-related quality of life

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; NPI- NH: Neuropsychiatric Inventory Home Version; MD: mean difference.

1. Risk of Bias: serious. Imprecision: serious. Wide confidence intervals.

Olanzapine vs Risperidone

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Summary
		Risperidone	Olanzapine		
Psychosis (critical)	Based on data from 71 participants in 1 studies Follow up 12 weeks	Psychosis was reported with BPRS and NPI-NH score. The MD for BPRS was 2.40 (95%CI: - 5.58 to 10.18) in favour of the Risperidone group. The MD for NPI was 1.10 (95% CI: -4.10 to 6.30) in favour of the Risperidone group.		Low Due to serious risk of bias and serious imprecision ¹	Olanzapine may have little or no difference on psychosis compared to Risperidone
Extrapyramidal symptoms (critical) Somnolence (critical) Agitation (important) Carer burden (important) Cognitive function (important) Health-related quality of life (important)	-	-		No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of Olanzapine on extrapyramidal symptoms, somnolence, agitation, carer burden, cognitive function, and health-related quality of life

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; NPI: Neuropsychiatric Inventory Home Version; MD: mean difference; 1.Risk of Bias: serious. Imprecision: serious. Wide confidence intervals.

Quetiapine vs Haloperidol

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Summary
		Haloperidol	Quetiapine		
Psychosis (critical)	Based on data from 171 participants in 1 studies Follow up 10 weeks	Psychosis was measured with BPRS and CGI-S score. The MD for BPRS was 1.93 (95%CI: - 1.36 to 5.22) in favour of the Haloperidol group. The MD for CGI-S was 0.08 (95% CI: -0.23 to 0.39) in favour of the Quetiapine group.		Very low Due to serious risk of bias and very serious imprecision ¹	We are uncertain whether Quetiapine improves or worsens psychosis compared to Haloperidol
Somnolence (critical)	Relative risk: -0.11 (CI 95% -0.24 - 0.02) Based on data from 185 participants in 1 studies Follow up 10 weeks	362 per 1000	253 per 1000 Difference: 109 fewer per 1000	Low Due to serious risk of bias and serious imprecision ²	Quetiapine may have little or no difference on somnolence compared to Haloperidol
Cognitive function (important)	Measured by: MMSE Scale: - High better Based on data from 132 participants in 1 studies Follow up 10 weeks	Difference: MD 0.52 higher (CI 95% 0.75 lower - 1.79 higher)		Very low Due to serious risk of bias and very serious imprecision ¹	We are uncertain whether Quetiapine improves or worsens cognitive function compared to Haloperidol
Agitation (important)	Based on data from 161 participants in 1 studies Follow up 10 weeks	Agitation was measured with BPRS-agitation and NPI-NH agitation score. The MD for BPRS was 0.23 (95%CI: - 0.82 to 1.82) in favour of the Haloperidol group. The MD for NPI-NH was 0.20 (95% CI: -1.36 to 1.76) in favour of the Quetiapine group.		Very low Due to serious risk of bias and very serious imprecision ¹	We are uncertain whether Quetiapine improves or worsens agitation compared to Haloperidol
Extrapyramidal symptoms (critical) Carer burden (important) Health-related quality of life (important)	-	-		No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of Quetiapine on extrapyramidal symptoms, carer burden, and health-related quality of life

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; CGI-S: Clinical Global Impressions–Severity of Illness; NPI - NH: Neuropsychiatric Inventory Home Version; MD: mean difference; SD: standardized difference

1. Risk of Bias: serious. Imprecision: very serious. Low number of patients and wide confidence intervals;

2. Risk of Bias: serious. Imprecision: serious. Low number of patients.

5 Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Vergelijking 1 'Antipsychotica versus placebo'

Kwaliteit van bewijs

De overall kwaliteit van bewijs is zeer laag. Dit betekent dat we zeer onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaten psychose, slaperigheid en extrapiramidale symptomen. Er is afgewaardeerd vanwege:

- ☐ Risk of Bias: methodologische beperkingen (hoog risico op bias op meerdere domeinen, waaronder selectie bias, attrition bias, reporting bias).
- ☐ Inconsistentie: conflicterende resultaten.
- ☐ Imprecisie: onnauwkeurigheid - brede betrouwbaarheidsintervallen (één grens van klinische relevantie wordt overschreden) en het lage aantal patiënten.

De geïncludeerde systematische review van Mühlbauer (2024) heeft enkele (methodologische) beperkingen die bijdragen aan inconsistenties tussen hun en onze bevindingen. Zo ontbreekt informatie over de beoordeling van de kwaliteit van het bewijs voor de belangrijke uitkomstmaten 'carer burden' en 'cognitive function'. Daarnaast werden veel van de geïncludeerde studies beoordeeld als 'hoog risico op bias in ten minste één domein,' zonder dat hier altijd voldoende voor werd afgewaardeerd in de GRADE beoordeling. Dit kan hebben geleid tot een overschatting van de kracht van de bevindingen. Verder ontbreekt in de gepoolde resultaten een duidelijke specificatie van het onderzochte middel, wat het lastig maakt om de oorsprong van de waargenomen effecten te bepalen. Het is belangrijk bovenstaande kanttekeningen in het achterhoofd te houden bij het interpreteren van de resultaten.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Typische antipsychotica

Uit de literatuuranalyse blijkt dat in de vergelijkingen tussen typische antipsychotica ten opzichte van placebo (Mühlbauer, 2024) een klein klinisch relevant verschil werd gezien op de uitkomstmaten psychose en agitatie bij de typische antipsychotica, waarbij de bewijskracht is geclassificeerd als *zeer laag*. De uitkomstmaten somnolentie en extrapiramidale bijwerkingen waren klinisch relevant verschillend, in het nadeel van de typische antipsychotica waarbij de bewijskracht voor de uitkomstmaat somnolentie is geclassificeerd als *laag*, en de uitkomstmaat extrapiramidale verschijnselen als *matig*.

In Mühlbauer (2024) is gekeken naar 5 separate studies waarin haloperidol als typisch antipsychoticum werd onderzocht. Zoals hierboven reeds beschreven heeft deze systematische review zijn methodologische beperkingen. Daarnaast betreft het dus een beperkt aantal studies waarin haloperidol is meegenomen, waarin ook sprake is van vrij veel heterogeniteit. In een beperkte groep is een brede dosISRANGE (van 0,5mg-12mg) en ook een sterk wisselende follow-up duur (3 tot 16 weken). Dit maakt dat de bewijskracht *zeer laag* is en ook niet zonder meer te extrapoleren is. Daarnaast zijn enkele geïncludeerde studies in Mühlbauer (2024) van oudere datum. Er zijn bij het cluster geen recentere studies bekend die het effect van haloperidol onderzochten in deze populatie.

Bij de interpretatie van de resultaten van de typische antipsychotica is het belangrijk om op te merken dat naast de vijf haloperidol studies, slechts één andere studie is geïncludeerd wat het typisch antipsychoticum tiotixeen onderzocht (een middel dat niet in Nederland verkrijgbaar is). De getoonde resultaten in de forest plots zijn dus grotendeels te relateren aan haloperidol en kunnen niet zonder meer worden geëxtrapoleerd naar andere typische antipsychotica.

5

Uit de literatuuranalyse van de typische antipsychotica is te zien dat het effect op psychose door haloperidol beperkt is, met als belangrijkste nadelen somnolentie en extrapiramidale klachten. Dit is wat verwacht kan worden op basis van het werkingsmechanisme. Hierbij is de dosis range van de studies wel van belang, de hogere doseringen (zeker tot 12mg) worden in de Nederlandse klinische praktijk niet tot nauwelijks meer gebruikt. In de studies zou dit geleid kunnen hebben tot een overschatting van de bijwerkingen.

Atypische antipsychotica

In de literatuuranalyse voor atypische antipsychotica in vergelijking met placebo, is voor de antipsychotica gezamenlijk geen klinisch relevant verschil te zien op de uitkomstmaten psychose en agitatie. Wel was een klinisch relevant verschil in het nadeel van antipsychotica voor de bijwerkingen somnolentie en extrapiramidale symptomen. Voor deze beide uitkomsten werd de bewijskracht als *laag* geclassificeerd.

Voor de vergelijking van atypische antipsychotica met placebo, is wederom de systematische review van Mühlbauer (2024) gebruikt, met opnieuw de methodologische beperkingen zoals eerder beschreven.

In totaal zijn twaalf studies meegenomen voor de primaire uitkomstmaat psychose. Dertien studies zijn meegenomen in de bijwerking somnolentie en vijftien studies hebben extra piramidale symptomen meegenomen als uitkomstmaat.

Ook bij deze studies is het belangrijk op te merken dat er verschillende atypische antipsychotica met verschillende receptoraffiniteit, verschillende doseringen en variabele follow-up duur zijn gebruikt. Als geheel bekeken komt hier dus geen evident positief effect naar voren.

Vergelijking 2 ‘Antipsychotica onderling vergeleken’

Kwaliteit van bewijs

De overall bewijskracht is *zeer laag*. Dit betekent dat we zeer onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaten psychose, slaperigheid en extrapiramidale symptomen. Er is afgewaardeerd vanwege:

- ☐ Risk of Bias: methodologische beperkingen
- ☐ Imprecisie: onnauwkeurigheid: brede betrouwbaarheidsintervallen en het lage aantal patiënten.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Net als bij de eerder beschreven systematische review bij de typische antipsychotica (Mühlbauer, 2024), is de kwaliteit van het bewijs voor de onderlings vergelijking tussen antipsychotica zeer laag (Lü, 2024).

Uiteindelijk zijn de verschillen tussen antipsychotica in deze module bestudeerd aan de hand van drie studies waarbij een head-to-head vergelijking heeft plaatsgevonden: Rainer (2007), Schneider (2006) en Tariot (2006). De NMA (Lü, 2024) omschrijft slechts naar drie closed loops (i.e. head-to-head comparisons). Dit betreft vergelijkingen tussen:

- Quetiapine versus risperidon (Rainer, 2007)
- Olanzapine versus quetiapine versus risperidon (Schneider, 2006)
- Quetiapine versus haloperidol (Tariot, 2006)

Alle studies hebben hierbij een verschillend doseringsregime en een andere follow-up duur. Tevens zijn in deze studies met name voor quetiapine en haloperidol veel hogere doseringen gebruikt dan in Nederland gebruikelijk bij neuropsychiatrische symptomen bij dementie.

Omdat er binnen de studies verschillende meetschalen werden gebruikt en niet altijd een

5 gemiddelde SD is gerapporteerd, konden resultaten niet gepoold worden. Hierdoor waren de resultaten lastig te vergelijken en heeft dit met name tot zwakke beschrijvingen geleid, waarbij er mogelijk of misschien sprake is van een klein verschil. Nergens is een klinisch relevant verschil gevonden. Derhalve is op basis hiervan geen sterke uitspraak te doen betreft voorkeur voor het ene of het andere antipsychoticum.

10

Om op de cruciale uitkomstmaten psychose, somnolentie en extrapiramidale klachten, nog wel een indruk te kunnen krijgen van de verschillen per middel zijn de effecten per atypisch antipsychoticum versus placebo nog uitgesplitst in forest plots (zie figuur S1-3 in de bijlage). Hieruit komt naar voren dat de verschillen klein zijn. In het algemeen lijkt qua effect op psychose risperidon iets effectiever te zijn dan de andere atypische antipsychotica, met wel een risico op bijwerkingen in de vorm van somnolentie en extrapiramidale symptomen, die vergelijkbaar zijn met de andere onderzochte en in Nederland beschikbare atypische antipsychotica. In de vergelijking met de analyse op typische antipsychotica (met name haloperidol) lijkt het effect van deze op de uitkomstmaat psychose iets effectiever dan risperidon, echter lijkt het risico op somnolentie en extrapiramidale symptomen groter te zijn.

15

In het geheel is geen duidelijk verschil terug te zien betreffende effectiviteit op verschillende ingangsklachten (bijvoorbeeld psychotische klachten versus agitatie). Daarom is dit onderscheid in de aanbeveling losgelaten en is er dus voor gekozen om voor beide ingangsklachten één middel te adviseren. Dit met de kanttekening dat hierbij vooral naar het bijwerkingenprofiel is gekeken (EPS en somnolentie) en daarnaast praktische ervaring met het middel. In zijn geheel lijkt risperidon dan ietwat gunstiger naar voren te komen. Omdat het effect beperkt is met wel een reëel risico op bijwerkingen is het de overweging om altijd met een lage dosering te starten (i.e. 0,5mg 1x per dag of 0,25mg 2x per dag) (Farmacotherapeutisch Kompas, z.d.).

25

Het is belangrijk om te benadrukken dat bij het raadplegen van andere literatuur (Verenso, 2018; NICE, 2018) er vanuit dezelfde beschikbare bronnen/ bekeken literatuur verschillende aanbevelingen geformuleerd zijn. In het algemeen is er dus geen consensus over wat het middel van eerste keus moet zijn. Dit impliceert des te meer dat de onderlinge verschillen zeer klein zijn.

30

Type dementie

In de beschreven studies zijn patiënten met Lewy body dementie en Parkinson dementie uitgesloten. Er kan daarom geen uitspraak worden gedaan over de effecten van behandeling met antipsychotica bij deze populatie. Daarnaast is antidopaminerge medicatie bij deze typen van dementie gecontra-indiceerd gezien het risico op verergering van extrapiramidale symptomen en wordt gebruik hiervan dus afgeraden.

35

Algemeen: Antipsychotica (vergelijking 1 en 2)

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

De gewenste effecten op patiëntrelevante uitkomstmaten zijn klein. De ongewenste effecten op patiëntrelevante uitkomstmaten zijn aanwezig, maar niet volledig bekend. Alles bij elkaar lijkt het totale effect op psychotische klachten bij alle middelen beperkt, een enkel middel laat een statistisch significant resultaat zien die methodologisch ook als een klein klinisch relevant effect kan worden bestempeld.. Daartegenover staat het risico op bijwerkingen, waarbij mede vanwege het werkingsmechanisme extrapiramidale symptomen en somnolentie voor de hand liggen. Echter, vanwege de heterogeniteit in de studies, is het moeilijk om een exacte uitspraak te doen over hoe vaak bijwerkingen precies optreden. Wel is te zeggen dat er geen enorme verschillen tussen middelen te zien zijn.

40

45

5

Kostenaspecten

Gezien de lage kosten van de onderzochte antipsychotica, is zijn de kosten geen doorslaggevende factor en van grote invloed in het uitspreken van een voorkeur voor een bepaald middel. Bij het cluster zijn geen kosteneffectiviteit-studies bekend.

10

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Gezien de geringe kosten van de geneesmiddelen zijn deze niet van invloed op gelijkheid of toegankelijkheid voor patiënten in verschillende stadia van zorg, zoals thuiswonend, opgenomen in het ziekenhuis of woonachtig in een zorgcentrum.

15

Aanvaardbaarheid

Ethische aanvaardbaarheid

Er zijn geen ethische bezwaren om antipsychotica in te zetten conform de aanbevelingen.

20

Duurzaamheid

Er zijn geen duurzaamheidsaspecten van invloed naar voren gekomen.

Haalbaarheid

In de praktijk is er veel ervaring met gebruik van antipsychotica bij de beschreven indicatie.

25

Daarnaast betreft het hier bekende geneesmiddelen waar binnen de relevante beroepsgroep al ervaring mee is opgedaan en die ook in de voorgaande versie van deze module zijn beschreven. Daarom lijkt deze aanpassing wel haalbaar.

5

Aanbevelingen

'Antipsychotica versus placebo' EN 'Antipsychotica onderling vergeleken'

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

- 10 De belangrijkste overweging betreft de afweging van resultaten op positieve effecten (psychose en agitatie) ten opzichte van bijwerkingen (EPS en somnolentie) zowel van antipsychotica versus placebo (vergelijking 1) als antipsychotica onderling (vergelijking 2). Gezien de (zeer) lage bewijskracht en de kleine verschillen in effectiviteit, laat het cluster het onderscheid in benadering van de verschillende doelsymptomen los.

- 15 Eindoordeel: Zwakke aanbeveling voor

Algemeen

- Bespreek en overweeg het starten van een medicamenteuze behandeling enkel bij ernstige neuropsychiatrische symptomen en wanneer niet-farmacologische interventies afdoende zijn geprobeerd maar onvoldoende werkzaam zijn.
- Valueer andere (somatische) oorzaken van psychotische klachten en sluit eventueel uit.
- Het cluster maakt geen onderscheid per type dementie, maar wees uiterst terughoudend met het gebruik van antipsychotica bij patiënten met Lewy body dementie en/of Parkinson dementie.
- Gezien het beperkte bewijs, maakt het cluster geen onderscheid in behandeling tussen agitatie/agressie en psychotische klachten.

Starten

- Start een antipsychoticum bij dementie uitsluitend na het bespreken van doelsymptomen en behandelduur met patiënt en (mantel)zorgverlener.
 - Gebruik hiervoor een gevalideerd meetinstrument, zoals de BPRS of NPI.
 - Streef naar een zo kort mogelijke behandelperiode.
- Gezien het beperkte bewijs onthoudt het cluster zich van uitspraken betreffende de effectiviteit van middelen ten opzichte van elkaar. Overweeg bij ernstige neuropsychiatrische symptomen en onvoldoende effect van niet-medicamenteuze interventies te starten met een lage dosis risperidon (0,5mg 1x per dag of 0,25mg 2x per dag).
 - Monitor de klachten en overweeg bij gedeeltelijke respons en goed verdragen van het medicijn, de medicatiedosering te verhogen.
 - Valueer na maximaal zes weken de symptomen met behulp van hetzelfde meetinstrument als voorafgaand aan het starten is gebruikt (BPRS of NPI).

Stoppen

- Stop met de medicamenteuze behandeling indien dit geen of onvoldoende effect geeft op de doelsymptomen na zes weken.
- Stop de behandeling van antipsychotica bij onacceptabele bijwerkingen in overleg met patiënt en (mantel)zorgverlener.

5 Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er binnen deze module nog te weinig bewijs is voor de onderbouwing van de aanbeveling en dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

10

Kennisvraag:

- Is een antipsychoticum (typisch dan wel atypisch) effectiever dan placebo bij de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij patiënten met dementie?
- Is er binnen de verschillende antipsychotica een antipsychoticum dat effectiever is in de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij patiënten met dementie?

15

Toelichting:

Deze vragen vertonen grote overeenkomst met de initiële uitgangsvragen. De reden dat deze vragen nog open staan, is omdat er tot op heden veel beperkingen zijn in de beschikbare studies op met name methodologisch vlak. Daarnaast zijn er veelal doseringen gebruikt die niet gangbaar zijn in Nederland, met een wisselend regime en follow-up duur. De resultaten zijn daardoor niet zonder meer te extrapoleren naar de Nederlandse situatie. Voor de antipsychotica onderling zijn niet alle middelen met elkaar vergeleken. Idealiter zou er een dubbelblinde randomized controlled trial uitgevoerd worden, waarbij er een vaste dosering is met evaluatie van klachten en bijwerkingen volgens een vaste vragenlijst.

20

25

Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

30

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

35

Verkeerslichtanalyse



- ☐ **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- ☐ **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- ☐ **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- ☐ **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

45

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling 1: Algemeen	☐ Sterk (doe/ gebruik) ☒ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☒ X VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☒ X L ☒ X VL ☒ X NG	☐ ROOD : vul tabel A in ☐ LICHT ROOD : vul tabel A in ☒ ORANJE : gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN : vul tabel A in ☐ GROEN : vul tabel A in
Aanbeveling 2: Starten	☐ Sterk (doe/ gebruik) ☒ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☒ X VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☒ X L ☒ X VL ☒ X NG	☐ ROOD : vul tabel A in ☐ LICHT ROOD : vul tabel A in ☒ ORANJE : gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN : vul tabel A in ☐ GROEN : vul tabel A in
Aanbeveling 3: Stoppen	☒ Sterk (doe/ gebruik) ☐ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☒ X VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☒ X L ☒ X VL ☒ X NG	☐ ROOD : vul tabel A in ☐ LICHT ROOD : vul tabel A in ☒ ORANJE : gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN : vul tabel A in ☐ GROEN : vul tabel A in

Tabel B: Implementatietabel

Aanbeveling 1: Algemeen	Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijndatabase.
Aanbeveling 2: Starten	Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijndatabase.
Aanbeveling 3: Stoppen	Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijndatabase.

Literatuur

- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers.
- Farmacotherapeutisch Kompas (z.d.). Risperidon. Zorginstituut Nederland. Geraadpleegd op 11-3-2025 van <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/r/risperidon#doseringen>
- Lü W, Liu F, Zhang Y, He X, Hu Y, Xu H, Yang X, Li J, Kuang W. Efficacy, acceptability and tolerability of second-generation antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Ment Health*. 2024 Jul 30;27(1):e301019. doi: 10.1136/bmjment-2024-301019. PMID: 39079887; PMCID: PMC11293415.
- Mühlbauer V, Möhler R, Dichter MN, Zuidema SU, Köpke S, Luijendijk HJ. Antipsychotics for agitation and psychosis in people with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Dec 17;12(12):CD013304. doi: 10.1002/14651858.CD013304.pub2. PMID: 34918337; PMCID: PMC8678509.

Bijlagen bij module ‘Antipsychotica bij dementie’

Subgroup analyses per atypical antipsychotic for the crucial outcome measures.

1.1 Subquestion - placebo

1. Psychosis

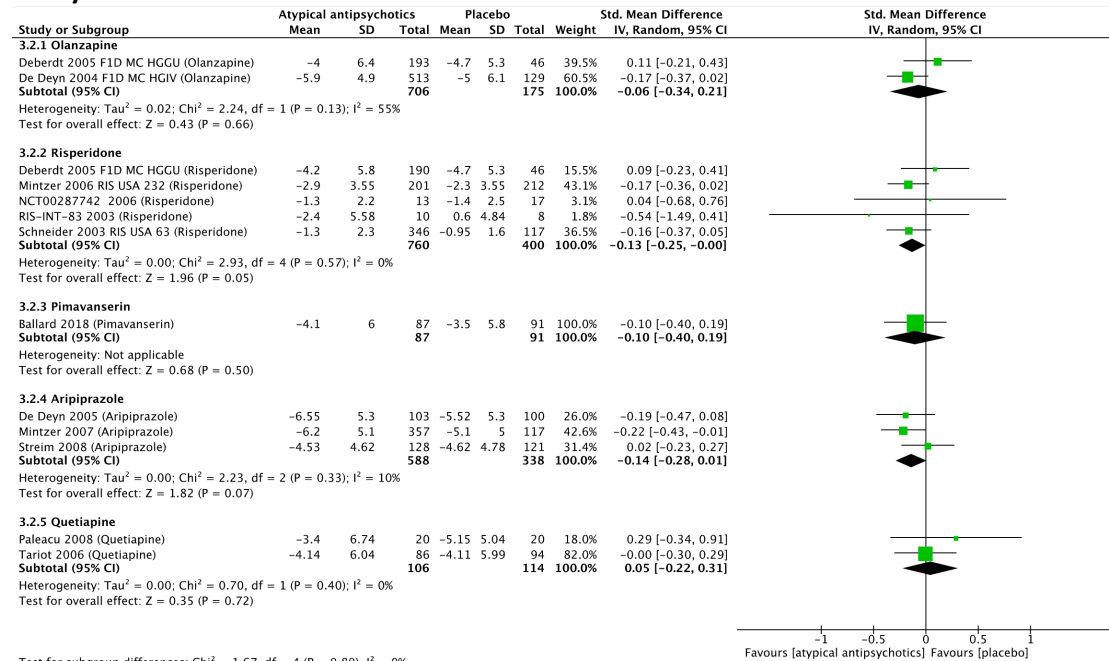
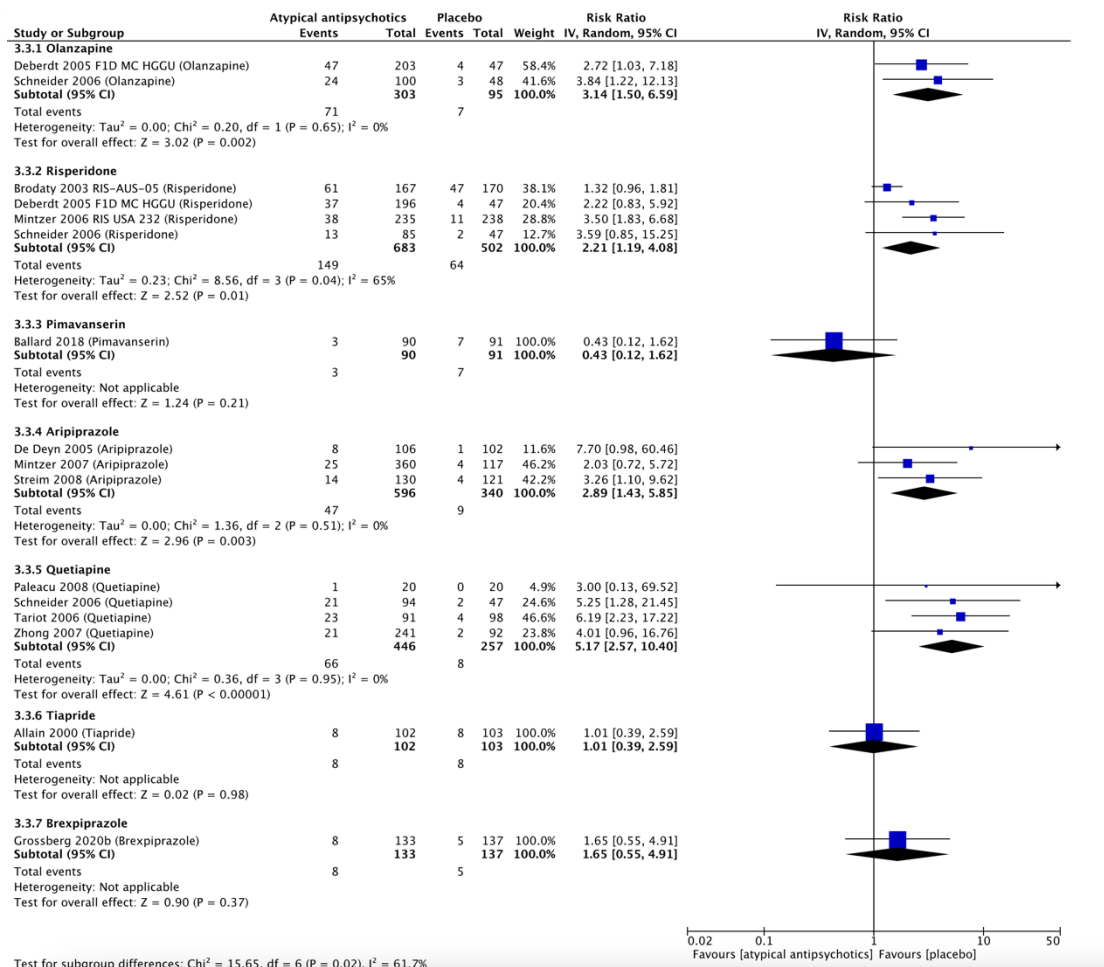


Figure S1. Psychosis: Forest plot of the SMD on the effect of atypical antipsychotics versus placebo, with subgroups per atypical antipsychotic.

- ¹ Deberdt (2005) F1D MC HGGU: Olanzapine (2.5-10 mg/day).
- ² De Deyn (2004) F1D MC HGIV: Olanzapine (1.0, 2.5, 5.0, or 7.5 mg/day).
- ³ Deberdt (2005) F1D MC HGGU: Risperidone (0.5-2 mg/day).
- ⁴ Mintzer (2006) RIS USA 232: Risperidone (1.0-1.5 mg/day).
- ⁵ NCT00287742 (2006): Risperidone (0.5-2 mg/day).
- ⁶ RIS-INT-83 (2003): Risperidone (1-1.5 mg/day).
- ⁷ Schneider (2003) RIS USA 63: Risperidone (1, 2, or 4 mg/day).
- ⁸ Ballard (2018): Pimavanserin (2x17 mg tablets daily).
- ⁹ De Deyn (2005): Aripiprazole (2-15 mg/day).
- ¹⁰ Mintzer (2007): Aripiprazole (2, 5, or 10 mg/day).
- ¹¹ Streim (2008): Aripiprazole (2-15 mg/day).
- ¹² Paleacu (2008): Quetiapine (50-300 mg/day).
- ¹³ Tariot (2006): Quetiapine (25-600 mg/day).



2. Somnolence

Figure S2. Somnolence: Forest plot of the risk ratio on the effect of atypical antipsychotics versus placebo, with subgroups per atypical antipsychotic.

¹ Deberdt (2005) F1D MC HGGU: Olanzapine (2.5-10 mg/day).

² Schneider (2006): Olanzapine (tablets of 2.5 and 5.0 mg. Mean last dose 5.5 mg/day).

³ Brodaty (2003) RIS-AUS-05: Risperidone (0.5-2 mg/day).

⁴ Deberdt (2005) F1D MC HGGU: Risperidone (0.5-2 mg/day).

⁵ Mintzer (2006) RIS USA 232: Risperidone (1.0-1.5 mg/day).

⁶ Schneider (2006): Risperidone (tablets of 0.5 and 1.0 mg. Mean last dose 1.0 mg/day).

⁷ Ballard (2018): Pimavanserin (2x17 mg tablets daily).

⁸ De Deyn (2005): Aripiprazole (2-15 mg/day).

⁹ Mintzer (2007): Aripiprazole (2, 5, or 10 mg/day).

¹⁰ Streim (2008): Aripiprazole (2-15 mg/day).

¹¹ Paleacu (2008): Quetiapine (50-300 mg/day).

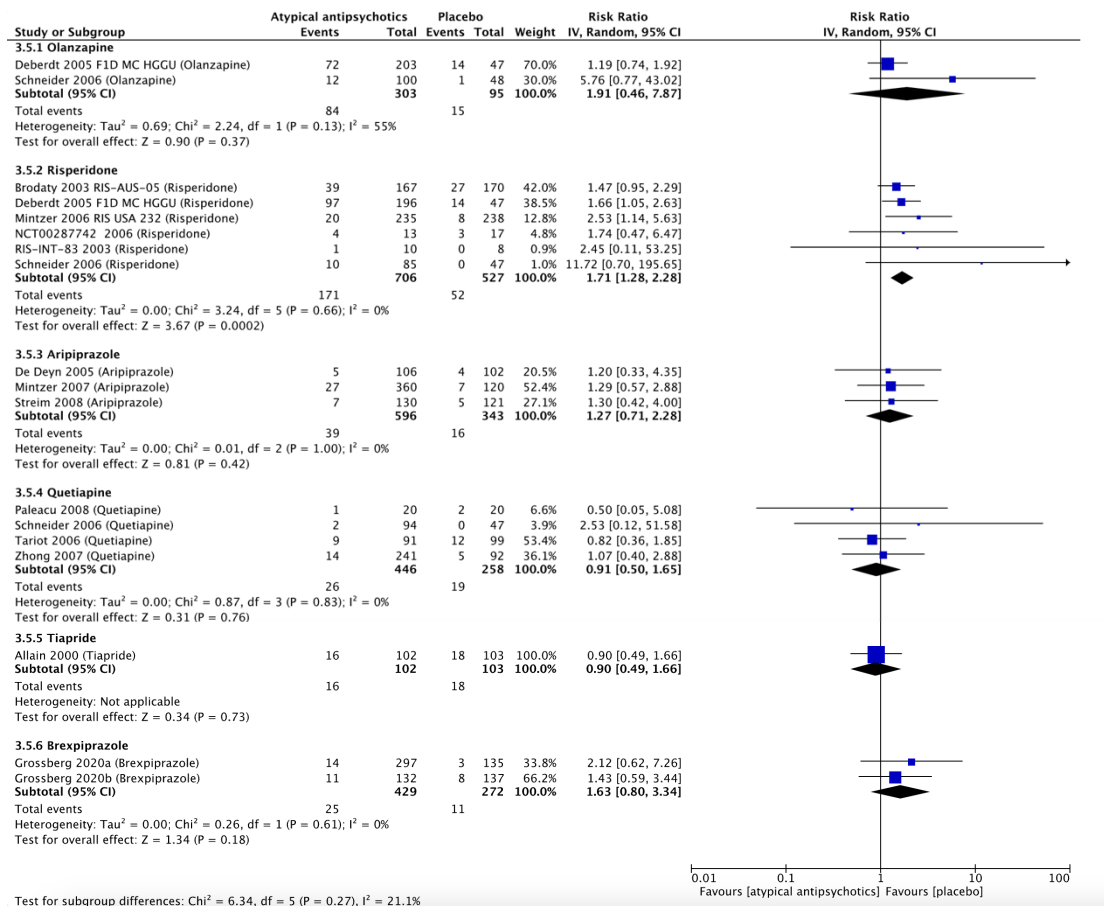
¹² Schneider (2006): Quetiapine (tables of 25 and 50 mg. Mean last dose 56.6 mg/day).

¹³ Tariot (2006): Quetiapine (25-600 mg/day).

¹⁴ Zhong (2007): Quetiapine (100-200 mg/day).

¹⁵ Allain (2000): Tiapride (100 mg/day; dose could be progressively increased to a maximum of 300 mg/day).

¹⁶ Grossberg (2020b): Brexpiprazole (0.5-2 mg/day).



3. Extrapyramidal symptoms

Figure S3. Extrapyramidal symptoms: Forest plot of the risk ratio on the effect of atypical antipsychotics versus placebo, with subgroups per atypical antipsychotic.

¹ Deberdt (2005) F1D MC HGGU: Olanzapine (2.5-10 mg/day).

² Schneider (2006): Olanzapine (tablets of 2.5 and 5.0 mg. Mean last dose 5.5 mg/day).

³ Brodaty (2003) RIS-AUS-05: Risperidone (0.5-2 mg/day).

⁴ Deberdt (2005) F1D MC HGGU: Risperidone (0.5-2 mg/day).

⁵ Mintzer (2006) RIS USA 232: Risperidone (1.0-1.5 mg/day).

⁶ NCT00287742 (2006): Risperidone (0.5-2 mg/day).

⁷ RIS-INT-83 (2003): Risperidone (1-1.5 mg/day).

⁸ Schneider (2006): Risperidone (tablets of 0.5 and 1.0 mg. Mean last dose 1.0 mg/day).

⁹ De Deyn (2005): Aripiprazole (2-15 mg/day).

¹⁰ Mintzer (2007): Aripiprazole (2, 5, or 10 mg/day).

¹¹ Streim (2008): Aripiprazole (2-15 mg/day).

¹² Paleacu (2008): Quetiapine (50-300 mg/day).

¹³ Schneider (2006): Quetiapine (tables of 25 and 50 mg. Mean last dose 56.6 mg/day).

¹⁴ Tariot (2006): Quetiapine (25-600 mg/day).

¹⁵ Zhong (2007): Quetiapine (100-200 mg/day).

¹⁶ Allain (2000): Tiapride (100 mg/day; dose could be progressively increased to a maximum of 300 mg/day).

¹⁷ Grossberg (2020a): Brexpiprazole (0.5-2 mg/day).

¹⁸ Grossberg (2020b): Brexpiprazole (0.5-2 mg/day).

Risk of bias

1.1 Subquestion – placebo

Risk of bias assessment performed by Mühlbauer (2021) is shown below.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Comparability of groups (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Allain 2000	?	?	?	?	?	?	+	+
Auchus 1997	?	?	?	?	?	?	+	-
Ballard 2005	+	?	?	+	+	?	-	+
Ballard 2018	+	?	+	+	+	?	-	-
Brodaty 2003 RIS-AUS-05	?	?	?	?	?	?	-	-
Deberdt 2005 F1D MC HGGU	?	?	?	?	?	?	+	-
De Deyn 2004 F1D MC HGIV	?	?	?	?	?	?	-	-
De Deyn 2005	?	?	?	?	?	?	-	-
Devanand 1998	?	?	?	+	+	?	?	-
Finkel 1995	?	?	?	?	?	?	-	-
Grossberg 2020a	+	?	?	+	+	?	-	-
Grossberg 2020b	+	?	?	+	+	+	-	-
Japic CTI 142578 2015	?	?	?	+	+	?	?	?
Mintzer 2006 RIS USA 232	?	+	+	?	?	?	-	-
Mintzer 2007	?	?	?	?	?	?	-	-
NCT00287742 2006	?	?	?	?	?	?	-	-
Paleacu 2008	?	?	?	?	?	?	?	-
RIS-INT-83 2003	?	?	?	?	?	+	+	-
Schneider 2003 RIS USA 63	?	?	?	?	?	?	-	-
Schneider 2006 CATIE-AD	?	+	?	?	?	?	?	+
Streim 2008	?	?	?	?	?	?	-	-
Tariot 2006	?	?	?	+	?	?	?	-
Teri 2000	?	?	+	?	+	+	+	-
Zhong 2007	+	+	-	?	?	?	-	+

1.2 Subquestion - Head-to-head comparison

Risk of bias assessment performed by Lü (2020) is shown below.

Supplementary material 3. Risk of bias summary for each included study							
<u>Study ID</u>	<u>Weight</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
Ballard 2005	1	+	+	+	+	!	+
Brodaty 2003	1	+	+	+	+	!	!
Brodaty 2005	1	!	+	+	+	-	-
Daniel 2023	1	!	+	+	+	!	!
DeDeyn 2005	1	+	+	+	+	!	+
DeDeyn 1999	1	+	+	+	+	!	+
DeDeyn 2004	1	+	+	+	+	!	+
Deberdt 2005	1	!	+	+	+	!	!
Grossberg 2020	1	!	+	+	+	!	!
Grossberg 2020b	1	!	+	+	+	!	!
Katz 1999	1	+	!	+	-	!	-
Mintzer 2006	1	+	+	+	+	!	+
Mintzer 2007	1	+	+	+	+	!	+
Placeau 2008	1	+	+	+	+	!	+
Rainer 2007	1	+	!	+	+	!	!
Schneider 2006	1	+	+	+	+	!	+
Street 2000	1	!	+	+	+	!	!
Streim 2008	1	+	!	+	+	!	!
Tariot 2006	1	+	+	+	+	!	+
Zhong 2007	1	!	+	+	+	!	!

+

Low risk

!

Some concerns

-

High risk

D1

Randomisation process

D2

Deviations from the intended interventions

D3

Missing outcome data

D4

Measurement of the outcome

D5

Selection of the reported result

Table S1. Recommendations regarding the use of antipsychotics in people with dementia based on other guidelines.

Study	Based on	Authors' conclusions and/or recommendations
Mühlbauer, 2021	Systematic review of 24 RCTs including 6090 people: - six studies tested typical antipsychotics, mostly haloperidol; - 20 studies tested atypical antipsychotics, such as risperidone, olanzapine, and aripiprazole; and - two studies tested both typical and atypical antipsychotics.	There is some evidence that typical antipsychotics might decrease agitation and psychosis slightly in patients with dementia. Atypical antipsychotics reduce agitation in dementia slightly, but their effect on psychosis in dementia is negligible. The apparent effectiveness of the drugs seen in daily practice may be explained by a favourable natural course of the symptoms, as observed in the placebo groups. Both drug classes increase the risk of somnolence and other adverse events. If antipsychotics are considered for sedation in patients with severe and dangerous symptoms, this should be discussed openly with the patient and legal representative.
Mok, 2024	Population based matched cohort study in adults (≥50 years) with a diagnosis of dementia (n=173 910, 63.0% women). Each new antipsychotic user (n=35 339, 62.5% women) was matched with up to 15 non-users using incidence density sampling.	Antipsychotic use in people with dementia was associated with increased risks of stroke, venous thromboembolism, myocardial infarction, heart failure, fracture, pneumonia, and acute kidney injury, compared with non-use, but not ventricular arrhythmia. Relative hazards were highest for pneumonia, acute kidney injury, stroke, and venous thromboembolism, and absolute risk and risk difference between antipsychotic users and their matched comparators was largest for pneumonia Risks of these wide-ranging adverse outcomes need to be considered before prescribing antipsychotic drugs to people with dementia.
NICE, 2018	*Ma (2014) > SR (de Deyn, 2005; Mintzer, 2007; Streim, 2008; Street, 2000; de Deyn, 2004; Deberdt, 2005; Ballard, 2005; Schneider, 2006; Tariot, 2006; Zhong, 2007; Kurlan, 2007; Paleacu, 2008; de Deyn, 1999; Katz, 1999; Brodaty, 2003; Mintzer, 2006) *Verhey (2006) > RCT (olanzapine vs haloperidol) *Ballard (2008): antipsychotic withdrawal vs continuation *Ballard (2009): antipsychotic withdrawal vs continuation *Ballard (2015): antipsychotics vs memantine *Holmes (2007): risperidone vs rivastigmine *Moulton (2014): SR (pharmacological treatment vs placebo) in people with Huntington's disease *Pan (2014): SR (antipsychotic withdrawal vs continuation)	<i>Agitation, aggression, distress and psychosis</i> Before starting non-pharmacological or pharmacological treatment for distress in people living with dementia, conduct a structured assessment to: ☐ explore possible reasons for the person's distress and ☐ check for and address clinical or environmental causes (for example pain, delirium or inappropriate care). As initial and ongoing management, offer psychosocial and environmental interventions to reduce distress in people living with dementia. Only offer antipsychotics, for people living with dementia who are either: ☐ at risk of harming themselves or others or ☐ experiencing agitation, hallucinations or delusions that are causing them severe distress. Be aware that for people with dementia with Lewy bodies or Parkinson's disease dementia, antipsychotics can worsen the motor features of the condition, and in some cases cause severe antipsychotic sensitivity reactions. For more guidance, see the advice on managing delusions and hallucinations in the NICE guideline on Parkinson's disease. Be aware that interventions may need to be modified for people living with dementia Before starting antipsychotics, discuss the benefits and harms with the person and their family members or carers (as appropriate). Consider using a decision aid to support this discussion. When using antipsychotics: ☐ use the lowest effective dose and use them for the shortest possible time ☐ reassess the person at least every 6 weeks, to check whether they still need medication. Stop treatment with antipsychotics: ☐ the person is not getting a clear ongoing benefit from taking them and ☐ after discussion with the person taking them and their family members or carers (as appropriate). Ensure that people living with dementia can continue to access psychosocial and environmental interventions for distress while they are taking antipsychotics and after they have stopped taking them. For people living with dementia who experience agitation or aggression, offer personalised activities to promote engagement, pleasure and interest. Do not offer valproate to manage agitation or aggression in people living with dementia, unless it is indicated for another condition.
Verenso, 2018	Negen (reviews van) RCT's voldeden aan de selectiecriteria: eenmaal een conventioneel antipsychoticum (Tariot, 2006); negenmaal een	<i>Module: Behandeling van psychotisch gedrag bij mensen met dementie</i>

	atypisch antipsychoticum in acht RCT's (Streim, 2008; Mintzer, 2007; Mintzer, 2006; Tariot, 2006; De Deyn, 2005; Deberdt, 2005; De Deyn, 2004; Satterlee, 1995) en eenmaal een atypisch antipsychoticum bij mensen met dementie bij de ziekte van Parkinson (Rabey, 2007).	☐ Doe een zorgvuldige multidisciplinaire probleemanalyse bij mensen met psychotisch gedrag en dementie en stem de interventies hierop af. ☐ Geef bij psychotisch gedrag psycho-educatie aan de patiënt met dementie zelf, diens mantelzorger(s) en behandelend zorgverleners. ☐ Zorg voor een dagritme met structuur en regelmaat en geef gedragsadviezen aan teamleden en verwanten, om te komen tot een eenduidige benaderingswijze met een goede balans tussen onder- en overprikkeling. ☐ Overweeg het gebruik van haloperidol bij de behandeling van (ernstig) psychotisch gedrag bij mensen met dementie. Houdt hierbij rekening met bijwerkingen (startdosering: 0,5 mg; maximale dosering: 3 mg; probeer uiterlijk na drie maanden af te bouwen). ☐ Overweeg bij ernstig psychotisch gedrag bij mensen met dementie en een contra-indicatie voor haloperidol zoals extrapiramidale stoornissen, het gebruik van risperidon (startdosering: 0,5 mg; maximale dosering: 2 mg; probeer uiterlijk na drie maanden af te bouwen). ☐ Wees zeer terughoudend, beschrijf het behandeldoel concreet, monitor het effect en de bijwerkingen systematisch en stop als binnen enkele weken geen klinisch relevant effect optreedt. ☐ Gebruik geen anxiolytica/hypnotica, antidepressiva, melatonine, anti-epileptica of cannabinoïden bij de behandeling van psychotische symptomen bij mensen met dementie. ☐ Gebruik geen cholinesteraseremmers voor psychotisch gedrag bij mensen met dementie, uitgezonderd gebruik van rivastigmine bij mensen met Lewy body-dementie en ernstig psychotisch gedrag (startdosering: 4,6 mg; maximale dosering: 13,3 mg; continueer op basis van effect en staak bij bijwerkingen). ☐ Overweeg clozapine voor de behandeling van ernstig psychotisch gedrag bij mensen met de Ziekte van Parkinson en dementie (startdosering: 6,25 mg; maximale dosering: 50 mg; probeer uiterlijk na drie maanden af te bouwen). Het gebruik van clozapine vergt regelmatige bloedcontroles om het eventuele optreden van agranulocytose te detecteren. ☐ Voor de doseringstabel van de medicatie verwijzen we naar module doseringstabel psychofarmaca
Farmacotherapeutisch Kompas (zie link)* *Geraadpleegd op 14 februari 2024.	NHG-Standaard Dementie, 2020. Via richtlijnen.nhg.org. Verenso. Probleemgedrag bij mensen met dementie, 2018. Via verenso.nl. NHG-Behandelrichtlijn Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties, 2023. Via richtlijnen.nhg.org. Ephor. Antipsychotica (bij agitatie/agressie en psychose bij dementie). Geraadpleegd april 2020, via ephorapp.nl.	In een <i>crisissituatie bij dementie</i> is het soms nodig kortdurend antipsychotica toe te dienen. Bij heftige agitatie, angst of agressie bij dementie heeft kortdurende medicamenteuze behandeling een plaats indien de patiënt ondanks de-escalerende technieken onderzoek of behandeling weigert en hiermee zichzelf of zijn omgeving schade berokkent. In crisissituaties zonder psychotisch gedrag komt een kortwerkende benzodiazepine (lorazepam) in aanmerking. In crisissituaties met psychotisch gedrag heeft haloperidol de voorkeur (niet bij 'Lewy body'-dementie en de ziekte van Parkinson). <i>Crisissituatie bij dementie</i> Het volgende stappenplan is van toepassing bij crisissituaties met heftige agitatie, angst of agressie. <u>Stap 1. Bespreek niet-medicamenteus beleid. Ga naar stap 2 bij onvoldoende effect van niet-medicamenteus behandelen.</u> <u>Stap 2. Start medicamenteuze behandeling: Acute agressie of ernstige agitatie mét psychotisch gedrag</u> ☐ <u>haloperidol</u> oraal (offlabel) (voorkeur NHG); ☐ <u>haloperidol</u> i.m. of nasaal (als orale toediening niet mogelijk is); ☐ <u>risperidon</u> (voorkeur Ephor). Haloperidol is gecontra-indiceerd bij 'Lewy body'-dementie, Parkinson-dementie en frontotemporale dementie vanwege de kans op extrapiramidale verschijnselen en een verlengd QT-interval. Zie voor behandeling het stappenplan 'Lewy body'-dementie en Parkinson-dementie. Behandel alleen met psychofarmaca in acute situaties, als niet-medicamenteuze interventies (nog) niet voldoende effectief zijn. Schakel zo nodig de crisisdienst in of overleg met een specialist ouderengeneeskunde of ouderenpsychiater. Doseer zo laag en kortdurend als mogelijk. Hanteer een maximale behandelduur van drie maanden. <u>Het gebruik van clorazepinezuur bij acute of ernstige agitatie zonder psychotisch gedrag wordt afgeraden.</u> <u>Stap 3. Start probleemanalyse van het probleemgedrag</u>

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Seibert M, Mühlbauer V, Holbrook J, Voigt-Radloff S, Brefka S, Dallmeier D, Denking M, Schönfeldt-Lecuona C, Klöppel S, von Arnim CAF. Efficacy and safety of pharmacotherapy for Alzheimer's disease and for behavioural and psychological symptoms of dementia in older patients with moderate and severe functional impairments: a systematic review of controlled trials. <i>Alzheimers Res Ther.</i> 2021 Jul 16;13(1):131. doi: 10.1186/s13195-021-00867-8. PMID: 34271969; PMCID: PMC8285815.	Less recent compared to Lü (2024) and Mühlbauer (2021); Wrong intervention (very broad PICO; only one study on antipsychotics: Tariot, 2006).
Chu CS, Yang FC, Tseng PT, Stubbs B, Dag A, Carvalho AF, Thompson T, Tu YK, Yeh TC, Li DJ, Tsai CK, Chen TY, Ikeda M, Liang CS, Su KP. Treatment Efficacy and Acceptability of Pharmacotherapies for Dementia with Lewy Bodies: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Arch Gerontol Geriatr.</i> 2021 Sep-Oct;96:104474. doi: 10.1016/j.archger.2021.104474. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34256210.	Less recent compared to Lü (2024) and Mühlbauer (2021); small population, broad intervention.
Vredevelde EJ, Hulshof TA, Zuidema SU, Luijendijk HJ. Subjective Versus Objective Outcomes of Antipsychotics for the Treatment of Neuropsychiatric Symptoms Associated with Dementia. <i>CNS Drugs.</i> 2019 Sep;33(9):933-942. doi: 10.1007/s40263-019-00654-y. PMID: 31473979; PMCID: PMC6776492.	Wrong comparison
Marinheiro G, Dantas JM, Mutarelli A, Menegaz de Almeida A, Monteiro GA, Zerlotto DS, Telles JPM. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of agitation in Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Neurol Sci.</i> 2024 Oct;45(10):4679-4686. doi: 10.1007/s10072-024-07576-8. Epub 2024 May 20. PMID: 38763935.	Wrong I
Cheung G, Stapelberg J. Quetiapine for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. <i>N Z Med J.</i> 2011 Jun 10;124(1336):39-50. PMID: 21946743.	Less recent compared to Mühlbauer (2021); small I.
Shotbolt P, Samuel M, David A. Quetiapine in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. <i>Ther Adv Neurol Disord.</i> 2010 Nov;3(6):339-50. doi: 10.1177/1756285610389656. PMID: 21179595; PMCID: PMC3002640.	Wrong P; insufficient methodological quality (no search strategy available, data not pooled, no risk of bias assessment).
Yunusa I, Rashid N, Demos GN, Mahadik BS, Abler VC, Rajagopalan K. Comparative Outcomes of Commonly Used Off-Label Atypical Antipsychotics in the Treatment of Dementia-Related Psychosis: A Network Meta-analysis. <i>Adv Ther.</i> 2022 May;39(5):1993-2008. doi: 10.1007/s12325-022-02075-8. Epub 2022 Mar 5. PMID: 35247186; PMCID: PMC9056477.	Less recent compared to Lü (2024); insufficient methodological quality (no search strategy available, data not pooled, no risk of bias assessment).
Huang YY, Teng T, Giovane CD, Wang RZ, Suckling J, Shen XN, Chen SD, Huang SY, Kuo K, Cai WJ, Chen KL, Feng L, Zhang C, Liu CY, Li CB, Zhao QH, Dong Q, Zhou XY, Yu JT. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a network meta-analysis. <i>Age Ageing.</i> 2023 Jun 1;52(6):afad091. doi: 10.1093/ageing/afad091. PMID: 37381843.	Less recent compared to Lü (2024)
Huang YY, Teng T, Shen XN, Chen SD, Wang RZ, Zhang RQ, Dou KX, Zhong XL, Wang J, Chen KL, Zhao QH, Tan L, Dong Q, Zhou XY, Yu JT. Pharmacological treatments for psychotic symptoms in dementia: A systematic review with pairwise and network meta-analysis. <i>Ageing Res Rev.</i> 2022 Mar;75:101568. doi: 10.1016/j.arr.2022.101568. Epub 2022 Jan 17. PMID: 35051646.	Less recent compared to Lü (2024) and Mühlbauer (2021)
Tan L, Tan L, Wang HF, Wang J, Tan CC, Tan MS, Meng XF, Wang C, Yu JT. Efficacy and safety of atypical antipsychotic drug treatment for dementia: a systematic review and meta-analysis. <i>Alzheimers Res Ther.</i> 2015 Apr 20;7(1):20. doi: 10.1186/s13195-015-0102-9. Retraction in: <i>Alzheimers Res Ther.</i> 2016 Jul 07;8(1):28. doi: 10.1186/s13195-016-0197-7. PMID: 25897331; PMCID: PMC4404265.	Article is retracted.
Mischel N, Rakesh G, Gupta S, Muzyk A, Masand P. Pharmacological agents to treat severe neuropsychiatric symptoms in major neurocognitive disorders. <i>Ann Clin Psychiatry.</i> 2020 May;32(2):128-141. PMID: 32343284.	Full text is not available.
Gerlach LB, Kales HC. Pharmacological Management of Neuropsychiatric Symptoms of	Insufficient methodological quality (no

Dementia. Curr Treat Options Psychiatry. 2020 Dec;7(4):489-507. doi: 10.1007/s40501-020-00233-9. Epub 2020 Sep 2. PMID: 33344107; PMCID: PMC7742723.	search strategy available, data not systematically presented, data not pooled, no risk of bias assessment).
Seitz DP, Gill SS, Herrmann N, Brisbin S, Rapoport MJ, Rines J, Wilson K, Le Clair K, Conn DK. Pharmacological treatments for neuropsychiatric symptoms of dementia in long-term care: a systematic review. Int Psychogeriatr. 2013 Feb;25(2):185-203. doi: 10.1017/S1041610212001627. Epub 2012 Oct 19. PMID: 23083438; PMCID: PMC3544545.	Insufficient methodological quality (no search strategy available, data not systematically presented, data not pooled).
Yunusa I, Alsumali A, Garba AE, Regestein QR, Egual T. Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2019 Mar 1;2(3):e190828. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0828. PMID: 30901041; PMCID: PMC6583313.	Less recent compared to Lü (2024).
Ma H, Huang Y, Cong Z, Wang Y, Jiang W, Gao S, Zhu G. The efficacy and safety of atypical antipsychotics for the treatment of dementia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. J Alzheimers Dis. 2014;42(3):915-37. doi: 10.3233/JAD-140579. PMID: 25024323.	Less recent compared to Mühlbauer (2021).
Jin B, Liu H. Comparative efficacy and safety of therapy for the behavioral and psychological symptoms of dementia: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. J Neurol. 2019 Oct;266(10):2363-2375. doi: 10.1007/s00415-019-09200-8. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30666436.	Wrong intervention (too broad; limited distinction between antipsychotics).
Tampi RR, Tampi DJ, Balachandran S, Srinivasan S. Antipsychotic use in dementia: a systematic review of benefits and risks from meta-analyses. Ther Adv Chronic Dis. 2016 Sep;7(5):229-45. doi: 10.1177/2040622316658463. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27583123; PMCID: PMC4994396.	Insufficient methodological quality (no crude data, no systematic results, no quality assessment, data not pooled).
Wang J, Yu JT, Wang HF, Meng XF, Wang C, Tan CC, Tan L. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Jan;86(1):101-9. doi: 10.1136/jnnp-2014-308112. Epub 2014 May 29. PMID: 24876182.	Population unclear, wrong intervention (broad).
Kongpakwattana K, Sawangjit R, Tawankanjanachot I, Bell JS, Hilmer SN, Chaiyakunapruk N. Pharmacological treatments for alleviating agitation in dementia: a systematic review and network meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2018 Jul;84(7):1445-1456. doi: 10.1111/bcp.13604. Epub 2018 May 14. PMID: 29637593; PMCID: PMC6005613.	Wrong intervention (too broad; no distinguishing for antipsychotics).
Zhang Z, Zhang X, Xu L. Comparative efficacy and safety of olanzapine and risperidone in the treatment of psychiatric and behavioral symptoms of Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2024 Jul 5;103(27):e35663. doi: 10.1097/MD.00000000000035663. PMID: 38968479; PMCID: PMC11224812.	Includes 23 studies of which 18 are from a Chinese database and not accessible.
Maglione M, Maher AR, Hu J, et al. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Sep. (Comparative Effectiveness Reviews, No. 43.) Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66081/	Wrong design (report).
Tampi RR, Tampi DJ. Efficacy and tolerability of benzodiazepines for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review of randomized controlled trials. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2014 Nov;29(7):565-74. doi: 10.1177/1533317514524813. PMID: 25551131; PMCID: PMC10852883.	Wrong intervention (very broad), data not pooled; each study had a different I and C.
Watt, J.A., Goodarzi, Z., Veroniki, A.A. et al. Safety of pharmacologic interventions for neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review and network meta-analysis. BMC Geriatr 20, 212 (2020). https://doi.org/10.1186/s12877-020-01607-7	Wrong outcomes.
Ureste, P., Cheng, C. (2022). The Efficacy and Safety of Atypical Antipsychotics for the Treatment of Dementia: A Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. In: Tampi, R.R., Tampi, D.J., Young, J.J., Balasubramaniam, M., Joshi, P. (eds) Essential	Chapter based on Ma (2014).

Reviews in Geriatric Psychiatry. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-94960-0_4	
Rao A, Suliman A, Story G, Vuik S, Aylin P, Darzi A. Meta-analysis of population-based studies comparing risk of cerebrovascular accident associated with first- and second-generation antipsychotic prescribing in dementia. <i>Int J Methods Psychiatr Res.</i> 2016 Dec;25(4):289-298. doi: 10.1002/mpr.1509. Epub 2016 Apr 27. PMID: 27121795; PMCID: PMC6860234.	Includes observational studies only.
Zhai Y, Yin S, Zhang D. Association between Antipsychotic Drugs and Mortality in Older Persons with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Alzheimers Dis.</i> 2016 Mar 31;52(2):631-9. doi: 10.3233/JAD-151207. PMID: 27031490.	Wrong outcomes, wrong comparison.
Yunusa I, Rashid N, Abler V, Rajagopalan K. Comparative Efficacy, Safety, Tolerability, and Effectiveness of Antipsychotics in The Treatment of Dementia-Related Psychosis (DRP): A Systematic Literature Review. <i>J Prev Alzheimers Dis.</i> 2021;8(4):520-533. doi: 10.14283/jpad.2021.48. PMID: 34585228.	No pooled data.
Xue XJ, He RL, Li WX, Xin JW, Ye QY, Chen XC, Pan XD. [Safety of atypical antipsychotics in the treatment of behavioral and psychological symptoms in dementia: a meta-analysis]. <i>Zhonghua Yi Xue Za Zhi.</i> 2018 Jul 3;98(25):2030-2036. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.25.013. PMID: 29996606.	Full text is not available.
Nawzad S, Cahn W, Abdullah-Koolmees H. The efficacy of antipsychotics in the treatment of physical aggressive behavior in patients with dementia in nursing homes. <i>Ther Adv Psychopharmacol.</i> 2022 May 16;12:20451253221097452. doi: 10.1177/20451253221097452. PMID: 35600754; PMCID: PMC9118396.	Includes only 1 RCT and 1 other study.

Literature search strategy

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: Cognitieve stoornissen en Dementie	
Uitgangsvraag/modules: UV1 Wat is de rol van antipsychotica in de behandeling van neuro-psychiatrische symptomen bij patiënten met dementie?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline, Ovid/PsycInfo	Datum: 30 augustus 2024
Periode: vanaf 2010	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies Oost	Rayyan: https://rayyan.ai/reviews/1138815
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Deduplication: voor het ontdubbelen is gebruik gemaakt van http://dedupendnote.nl/	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: - Dementie - Neuro-psychiatrische symptomen - Antipsychotica → Het sleutelartikel wordt niet gevonden met de search omdat termen voor neuro-psychiatrische symptomen ontbreken. In overleg met de adviseur is besloten dat deze niet uit de search hoeft te komen. → Er is besloten om in eerste instantie alleen de SRs te screenen.	
Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com, Ovid/Medline en Ovid/PsycInfo is op 30 augustus 2024 systematisch gezocht naar systematische reviews, RCTs en observationele studies vanaf 2010 over antipsychotica bij neuro-psychiatrische symptomen bij patiënten met dementie. De literatuurzoekactie leverde 1055 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	OVID/PSYCINFO	Ontdubbeld
SR	899	302	261	1055*
RCT	1132	422	175	1269
Observationele studies	1709	523	277	1762
Totaal	3740	1247	713	4086

5 *in Rayyan

Zoekstrategie

Embase.com

No.	Query	Results
#1	'dementia'/exp OR 'parkinson disease'/exp OR dement*:ti,ab,kw OR parkinson*:ti,ab,kw OR alzheimer*:ti,ab,kw OR ((lewy* NEAR/2 bod*):ti,ab,kw) OR dlbd:ti,ab,kw OR lbd:ti,ab,kw OR ftd:ti,ab,kw OR ftld:ti,ab,kw OR ((pick* NEAR/3 (complex OR disease* OR syndrome*)):ti,ab,kw)	764377
#2	'behavioral and psychological symptoms of dementia'/exp OR 'behavior'/de OR 'behavior change'/exp OR 'behavior disorder'/de OR 'abnormal behavior'/exp OR 'disruptive behavior'/exp OR 'behavior control'/exp OR 'emotion'/exp OR 'agitation'/exp OR 'aggression'/exp OR 'psychosis'/exp OR agitat*:ti,ab,kw OR irritab*:ti,ab,kw OR aggress*:ti,ab,kw OR anger:ti,ab,kw OR angr*:ti,ab,kw OR tantrum*:ti,ab,kw OR rage:ti,ab,kw OR violen*:ti,ab,kw OR hostile*:ti,ab,kw OR distress*:ti,ab,kw OR anxiety:ti,ab,kw OR fear:ti,ab,kw OR restless*:ti,ab,kw OR psychosis:ti,ab,kw OR psychoses:ti,ab,kw OR psychotic*:ti,ab,kw OR paranoia:ti,ab,kw OR neuropsychiatr*:ti,ab,kw OR 'neuro psychiatr*:ti,ab,kw OR neurobehav*:ti,ab,kw OR 'neuro behav*':ti,ab,kw OR (((behaviour* OR behavior*) NEAR/3 (symptom* OR manifestation* OR chang* OR aberra* OR abnormal OR disrupt* OR condition* OR problem* OR disturb*)):ti,ab,kw)	2512654

#3	'neuroleptic agent'/exp OR neuroleptic*:ti,ab,kw OR antipsychotic*:ti,ab,kw OR 'anti psychotic':ti,ab,kw OR ((major NEAR/3 (tranquilliz* OR tranquiliz*)):ti,ab,kw) OR 'clozapine'/exp OR 'clozapin':ti,ab,kw OR 'Risperidone'/exp OR 'risperidon':ti,ab,kw OR 'Haloperidol'/exp OR 'Haloperidol':ti,ab,kw OR haldol:ti,ab,kw OR 'pipamperone'/exp OR 'dipiperon':ti,ab,kw OR 'pipamperon':ti,ab,kw	343981
#4	#1 AND #2 AND #3 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) AND [2010-2024]/py	6834
#5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*:ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*:ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*:ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*:ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*:ti,ab	1057327
#6	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4097198
#7	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	8383159
#8	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*:ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*:ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*:ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*:ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*:ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*:ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*:ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*:ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*:ab OR 'relative risk*:ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	15351559
#9	#4 AND #5 - SR	899
#10	#4 AND #6 NOT #9 - RCT	1132
#11	#4 AND (#7 OR #8) NOT (#9 OR #10) - observationeel	1709

#12	#9 OR #10 OR #11	3740
-----	------------------	------

Ovid/Medline

#	Searches	Results
1	exp Dementia/ or Parkinsonian Disorders/ or <i>dement*.ti,ab,kf. or parkinson*.ti,ab,kf. or alzheimer*.ti,ab,kf. or (lewy* adj2 bod*).ti,ab,kf. or dlbd.ti,ab,kf. or lbd.ti,ab,kf. or ftd.ti,ab,kf. or ftld.ti,ab,kf. or (pick* adj3 (complex or disease* or syndrome*)).ti,ab,kf.</i>	477445
2	Behavior/ or Behavioral Symptoms/ or Social Behavior/ or exp Problem Behavior/ or exp Behavior Control/ or exp Affect/ or exp Anger/ or exp Violence/ or exp Hostility/ or exp Aberrant Motor Behavior in Dementia/ or Psychotic Disorders/ or <i>agitat*.ti,ab,kf. or irritab*.ti,ab,kf. or aggress*.ti,ab,kf. or anger.ti,ab,kf. or angr*.ti,ab,kf. or tantrum*.ti,ab,kf. or rage.ti,ab,kf. or violen*.ti,ab,kf. or hostile*.ti,ab,kf. or distress*.ti,ab,kf. or anxiety.ti,ab,kf. or fear.ti,ab,kf. or restless*.ti,ab,kf. or psychosis.ti,ab,kf. or psychoses.ti,ab,kf. or psychotic*.ti,ab,kf. or paranoia.ti,ab,kf. or (neuropsychiatr* or 'neuro psychiatr*' or neurobehav* or 'neuro behav*').ti,ab,kf. or ((behaviour* or behavior*) adj3 (symptom* or manifestation* or chang* or aberra* or abnormal or disrupt* or condition* or problem* or disturb*)).ti,ab,kf.</i>	1385630
3	exp Antipsychotic Agents/ or neuroleptic*.ti,ab,kf. or antipsychotic*.ti,ab,kf. or 'anti psychotic*.ti,ab,kf. or (major adj3 (tranquilliz* or tranquiliz*).ti,ab,kf. or exp Clozapine/ or 'clozapin*.ti,ab,kf. or exp Risperidone/ or 'risperidon*.ti,ab,kf. or exp Haloperidol/ or 'Haloperidol'.ti,ab,kf. or haldol.ti,ab,kf. or 'dipiperon*.ti,ab,kf. or 'pipamperon*.ti,ab,kf.	161211
4	(1 and 2 and 3) not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	4096
5	limit 4 to yr="2010 -Current"	2111
6	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	770602
7	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2770345
8	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4813383

9	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	5771545
10	5 and 6 - SR	302
11	(5 and 7) not 10 - RCT	422
12	(5 and (8 or 9)) not (10 or 11) - observationeel	523
13	10 or 11 or 12	1247

Ovid/PsycInfo

#	Searches	Results
1	exp Dementia/ or exp Alzheimer Disease/ or exp Parkinsons Disease/ or dementia*.ti,ab,id. or parkinson*.ti,ab,id. or alzheimer*.ti,ab,id. or (lewy* adj2 bod*).ti,ab,id. or dlbd.ti,ab,id. or lbd.ti,ab,id. or ftd.ti,ab,id. or ftld.ti,ab,id. or (pick* adj3 (complex or disease* or syndrome*).ti,ab,id.	160980
2	exp Antisocial Behavior/ or exp Social Behavior/ or exp Behavior Problems/ or exp Behavior Change/ or exp Emotions/ or exp Affect Regulation/ or exp Psychosis/ or agitat*.ti,ab,id. or irritab*.ti,ab,id. or aggress*.ti,ab,id. or anger.ti,ab,id. or angr*.ti,ab,id. or tantrum*.ti,ab,id. or rage.ti,ab,id. or violen*.ti,ab,id. or hostil*.ti,ab,id. or distress*.ti,ab,id. or anxiety.ti,ab,id. or fear.ti,ab,id. or restless*.ti,ab,id. or psychosis.ti,ab,id. or psychoses.ti,ab,id. or psychotic*.ti,ab,id. or paranoia.ti,ab,id. or (neuropsychiatr* or 'neuro psychiatr*' or neurobehav* or 'neuro behav*').ti,ab,id. or ((behaviour* or behavior*) adj3 (symptom* or manifestation* or chang* or aberr* or abnormal or disrupt* or condition* or problem* or disturb*).ti,ab,id.	2150552
3	exp Neuroleptic Drugs/ or neuroleptic*.ti,ab,id. or antipsychotic*.ti,ab,id. or 'anti psychotic*.ti,ab,id. or (major adj3 (tranquilliz* or tranquiliz*).ti,ab,id. or exp Clozapine/ or 'clozapin*.ti,ab,id. or exp Risperidone/ or 'risperidon*.ti,ab,id. or exp Haloperidol/ or 'Haloperidol'.ti,ab,id. or haldol.ti,ab,id. or 'dipiperon*.ti,ab,id. or 'pipamperon*.ti,ab,id.	58486
4	1 and 2 and 3	3050
5	limit 4 to yr="2010 -Current"	1360

6	((literature review or systematic review or meta analysis).md. or "literature review"/ or meta analysis/ or (((meta adj2 analy*) or metaanaly* or (synthes* adj2 (literature* or research* or studies or data)) or (pooled and analys*) or ((data adj1 pool*) and studies) or medline or medlars or embase or cinahl or scisearch or psychlit or psyclit or cinhal or cancerlit or cochrane or bids or pubmed or ovid or ((hand or manual or database* or computer*) adj1 search*) or (electronic adj1 (database* or data base or data bases))).ti,ab,id. or (review* or overview).ti. or (bibliograph* or relevant journals or ((review* or overview*) adj9 (systematic* or methodologic* or quantitativ* or research* or literature* or studies or trial* or effective*))).ab.) not (((retrospective* or record* or case* or patient*) adj1 review*) or ((patient* or review*) adj1 chart*)).ti,ab,id.	501267
7	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	306831
8	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp Cohort Analysis/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort*.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/	493363
9	5 and 6 - SR	261
10	(5 and 7) not 9 - RCT	175
11	(5 and 8) not (9 or 10) - observationeel	277
12	9 or 10 or 11	713

Richtlijn Dementie – Module 2 Antidepressiva bij dementie

Uitgangsvraag

5 Wat is de rol van antidepressiva in de behandeling van depressieve symptomen bij patiënten met dementie?

De uitgangsvraag omvat de volgende twee deelvragen:

- 10 2.1 Wat is de effectiviteit van antidepressiva in de behandeling van depressie symptomen bij patiënten met dementie?
- 2.2 Wat is de meest effectieve antidepressiva als behandeling van depressie symptomen bij patiënten met dementie?

Introduction

15 The use of antidepressants in dementia accompanied by depressive symptoms is widespread, but their clinical efficacy is uncertain. Therefore, this module aims to assess to which extent antidepressants treatment is effective, and to determine the most effective antidepressants treatment for managing depressive symptoms in patients with dementia.

Search and select

- 20 A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s):
1. What is the effectiveness of antidepressants in comparison to placebo in patients with dementia and depressive symptoms?
 2. What is the effectiveness of various antidepressants in patients with dementia and depressive symptoms?

25 **Table 1. PICO**

Patients	Patients with dementia (e.g. Alzheimer, Vascular, Parkinson, LBD) and depressive symptoms
Intervention	Antidepressants (e.g. * TCAs: Amitriptyline, Clomipramine, Dosulepine, Doxepine, Imipramine, Maprotiline, Nortriptyline. * SSRIs: Citalopram, Escitalopram, Fluoxetine, Fluvoxamine, Paroxetine, Sertraline. * NSRIs: Duloxetine, Venlafaxine)
Control 1	Placebo
Control 2	Comparison between antidepressants
Outcomes	Reduction in depression, adverse events, quality of life, patient satisfaction, (informal) carer satisfaction
Other selection criteria	Study design: systematic reviews

Relevant outcome measures

30 The guideline panel considered reduction in depression and adverse events as **critical** outcome measures for decision making; and quality of life, patient satisfaction, and (informal) carer satisfaction as **important** outcome measures for decision making.

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

35 For all outcome measures the guideline panel defined a 25% difference for dichotomous outcomes ($0.8 \geq RR \geq 1.25$) and 0.5 SD for continuous outcomes as a minimal clinically (patient) important difference.

If studies used different rating instruments (e.g. reduction in depression could be measured with the validated scales CSDD, HRSD, MADRS) to measure the same outcome measure, then the standardized mean difference (SMD) is calculated. According to Cohen, SMD values of 0.2-0.5 represent a small clinically relevant effect, values of 0.5-0.8 a medium clinically relevant effect, and values >0.8 represent a large clinically relevant effect (Cohen, 1988).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2010 until 21 August 2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 4194 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic reviews in which searches were performed in at least two databases, with a detailed search strategy, risk of bias assessment and results of individual studies available, randomized controlled trials or (observational) comparative studies;
- Full-text English or Dutch language publication; and
- Studies according to the PICO.

Initially, 16 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, thirteen studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and three systematic reviews were selected for inclusion:

- Subquestion 2.1 Placebo comparison: Dudas (2018), Zhang (2023)
- Subquestion 2.2 Head-to-head comparison: He (2021)

Summary of literature

PICO 2.1: Description of studies

Two systematic reviews were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in *Table 2*. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen').

Dudas (2018) aimed to determine the efficacy and safety of antidepressants for patients with dementia and depression. ALOIS, the Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group's Specialized Register was searched on 16 August 2017. Studies in ALOIS are identified from international healthcare databases (Medline, Embase, CINAHL, PsycINFO, Lilacs), trial registers, the Cochrane Library's Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and grey literature sources. All relevant double-blind RCTs comparing any antidepressant drug with placebo for patients diagnosed as having dementia and depression were included. The Cochrane risk of bias tool was used to assess risk of bias. The review included 10 RCTs with a total of 1592 participants.

Zhang (2023) aimed to assess the effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on the alleviation of depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease (AD). Five international databases (Medline via PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, PsycINFO) were searched from inception until October 2022. Additionally, reference screening of each obtained article was used to look for further pertinent studies. Studies that assessed the effects of SSRIs on the attenuation of depressive symptoms in patients with a diagnosis of AD were included. Risk of bias was assessed using the Cochrane risk of bias assessment technique. The review included 13 RCTs with a total of 1033 subjects with AD, including 513 in the experimental group and 520 in the placebo group. Eventually, 4 out of 13 RCTs were included in the current analysis because five overlapped with Dudas (2018), three RCTs did not have a placebo control group, and one RCT did not report any outcome measure of interest.

PICO 2.2: Description of studies

One systematic review was included in the analysis of the literature. Important study characteristics are summarized in *Table 3*. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen').

He (2021) aimed to assess the efficacy of antidepressants in the treatment of depression in AD patients. Three international databases (Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, Embase) and one Chinese database (Chinese National Knowledge Infrastructure) were searched until May 2020. The Cochrane Risk of Bias tool was used for quality assessment. The study included 25 RCTs comparing 14 antidepressants or placebo. Twelve studies (An, 2017; Chen, 2014; de Vasconcelos, 2007; Fuchs, 1993; Lyketsos, 2003; Magai, 2000; Nyth, 1990; Passeri, 1985; Petracca, 1996; Petracca, 2001; Rosenberg, 2010; Teri, 1991) were placebo trials, eight studies were published in Chinese (Fei, 2010; Liu, 2011; Su, 2007; Wang, 2006; Wu, 2007; Zhao, 2015; Zhou, 2012; Zhu, 2006), and one study (Ren, 2004) was not available full text. Thus, four studies were included in the literature analysis (Banerjee, 2011; Katona, 1998; Mokhber, 2014; Taragano, 1997).

Table 2. Characteristics of included studies in Dudas (2018) and Zhang (2023).

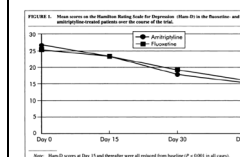
Author	Age (year) Mean $\pm$ SD	N at baseline (I/C)	Intervention	Dose (mg)	Duration (weeks)	Control	Outcome measure
<i>Dudas, 2018</i>							
An, 2017	74.3 $\pm$ 7.5	27/33	Escitalopram	5-15	12	Placebo	CSDD
Banerjee, 2011	80.0 $\pm$ 8.4	107/111	Sertraline	50-150	13	Placebo	CSDD
	79.0 $\pm$ 8.4	108/111	Mirtazapine	45			
de Vasconcelos Cunha, 2007	77.6 $\pm$ 6.4	14/17	Venlafaxine	37.5-131.25	6	Placebo	MADRS
Fuchs, 1993	80 ^a	64/63	Maprotiline	25-75	8	Placebo	GDS
Lysketsos, 2003	75.5 $\pm$ 9.5	24/20	Sertraline	95	12	Placebo	CSDD
Petracca, 1996	72.0 $\pm$ 7.3	11/10	Clomipramine	25-100	6	Placebo	HRSD
Petracca, 2001	70.2 $\pm$ 6.3	17/24	Fluoxetine	10-40	6	Placebo	HRSD
Reifler, 1989	72.0 $\pm$ 8.0	13/15	Imipramine	83 ^b	8	Placebo	HRSD
Rosenberg, 2010	77.3 $\pm$ 8.0	67/64	Sertraline	50-100	12	Placebo	CSDD
Roth, 1996	73.6 $\pm$ 8.4	511 ^c	Moclobemide	400	6	Placebo	HRSD
<i>Zhang (2023)</i>							
Choe, 2016	74.3 $\pm$ 7.1	28/29	Escitalopram	20	52	Placebo	Adverse events
Magai, 2000	88.4 $\pm$ 6.1	17/14	Sertraline	25-100	8	Placebo	CSDD
Mowla, 2007	69.2	41/40	Fluoxetine ^d	20	12	Placebo	HRSD
Munro, 2004	75.5 $\pm$ 9.7	23/18	Sertraline	25-150	12	Placebo	CSDD

Abbreviations: AD = Alzheimer's disease; CSDD = Cornell scale for depression in dementia; GDS = global depression scale; HRSD = Hamilton rating scale for depression; MADRS = Montgomery-Asberg depression rating scale; NR = not reported. ^a Median age is presented. ^b Mean daily dose is presented. ^c N is only reported for the total study population. ^d Participants in the intervention group received fluoxetine in addition to rivastigmine.

Table 3. Characteristics of included studies in He (2021).

Author	N at baseline, Age, Gender, Country	Diagnostic criteria	Intervention	Control	Outcome	Results	RoB																								
He (2021)																															
Banerjee, 2011	326 participants (111 placebo, 107 sertraline, 108 mirtazapine). Age in years, Mean (SD) I: 80 (8.4), C: 79 (8.4) No. Male (%) I: 34 (32%), C: 31 (29%) Country: UK	Participants were eligible if they had probable or possible Alzheimer's disease, depression (lasting ≥4 weeks), and a CSDD score of 8 or more.	Sertraline (150 mg)	Mirtazapine (45 mg)	Reduction in depression (CSDD score), 13w	Reduction in depression - CSDD score I: 8.6 (4.9): n=78 C: 7.9 (5.0): n= 85	Reduction in depression: Low																								
Katona, 1998	198 patients (99 paroxetine, 99 imipramine) Age in years, Mean (range) I: 76 (59-98), C: 76(59-97) No. Male (%) I: 17 (17.2%), C: 27 (27.3%) Country: Australia Germany, Australia, France, Italy, Switzerland	Patients (>60 years) with a clinical diagnosis of dementia according to DSM-III-R criteria and diagnosed with major/minor depression according to Research Diagnostic Criteria and MADRS score of 20 or more, and have mild to moderate cognitive impairment supported by MMSE of 17±23 points.	Paroxetine (20-40mg)	Imipramine (50-100 mg)	Depressive symptoms (MADRS), 8w Adverse events, 8w	Depressive symptoms - MADRS I: -12.6 (10.0), n=96 C: -11.8 (10.0), n=96 p = 0.386 Adverse events (at least one treatment-emergent AE) I: 51 (51.5%) C: 50 (50.5%) p = 0.820	Depressive symptoms: Low Adverse events: Low																								
Mokhber, 2014	59 patients (Sertraline, Venlafaxine, Desipramine) Age in years, Mean (SD) S: 67.3 (3.0), V: 67.9 (2.8), D: 67.6 (5.3) No. Male (%) S: 13 (65), V: 10 (50), D: 11 (58) Country: Iran	Patients diagnosed with mild to moderate Alzheimer dementia (MMSE 20–24 and 10–20) and with major depressive disorder (diagnosed according to DSM-IV and semi-structured interview by the study psychiatrist).	Sertraline (25 mg) Venlafaxine (37.5 mg)	Desipramine (25 mg)	Reduction in depression (HRSD), 12w Adverse events, 12w	Reduction in depression – HRSD At 12w, only sertraline was shown to have had a significant effect on depression. <table><caption>Mean HRSD scores from Mokhber, 2014 graph</caption><tr><th>Time Point</th><th>Desipramine</th><th>Venlafaxine</th><th>Sertraline</th></tr><tr><td>before</td><td>30.6</td><td>30.6</td><td>30.6</td></tr><tr><td>2nd week</td><td>26.1053</td><td>26.1053</td><td>26.1053</td></tr><tr><td>4th week</td><td>22.5</td><td>22.5</td><td>22.5</td></tr><tr><td>8th week</td><td>21.9</td><td>21.9</td><td>21.9</td></tr><tr><td>12th week</td><td>15.3158</td><td>14.05</td><td>13.842</td></tr></table> Adverse events, n (%)	Time Point	Desipramine	Venlafaxine	Sertraline	before	30.6	30.6	30.6	2nd week	26.1053	26.1053	26.1053	4th week	22.5	22.5	22.5	8th week	21.9	21.9	21.9	12th week	15.3158	14.05	13.842	Reduction in depression: Low
Time Point	Desipramine	Venlafaxine	Sertraline																												
before	30.6	30.6	30.6																												
2nd week	26.1053	26.1053	26.1053																												
4th week	22.5	22.5	22.5																												
8th week	21.9	21.9	21.9																												
12th week	15.3158	14.05	13.842																												

						<i>Headaches</i> S: 5 (16.6), V: 1 (3.3), D: 0 (0) <i>Restlessness</i> S: 3 (10.0), V: 3 (10.0), D: 0 (0) <i>Nausea</i> S: 2 (6.6), V: 6 (20.0), D: 3 (10.0),	
Taragano, 1997	37 participants (18 Fluoxetine, 19 Amitriptyline). <i>Age in years, Mean (SD)</i> I: 71.7 (5.0); C: 72.4 (4.9) <i>No. Male (%)</i> I: 23%, C: 22% <i>Country: Argentina</i>	Patients with probable AD (based on the National Institute for Neurological and Communicative Diseases and Stroke/ Alzheimer's Disease and Related Disorders Association's criteria) and with major depressive syndrome (according to DSM).	Fluoxetine (10 mg)	Amitriptyline (25 mg)	Reduction in depression (<i>HRSD</i>), 45d	Reduction in depression – <i>HRSD</i> <i>At 0d, Mean (SD)</i> I: 25.3 (3.8) C: 26.3 (4.0) <i>At 45d, Mean (SD)</i> I: 16.7 (2.9) C: 15.6 (3.2)	Reduction in depression: Low



CSDD: Cornell Scale for Depression in Dementia; MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; MMSE: Mini Mental State Examination; HRSD: Hamilton Rating Scale for Depression.

*For further details, see risk of bias table in the appendix.

Results

2.1 Subquestion - placebo

2.1.1. Reduction in depression

Eight studies included in Dudas (2018), and three studies included in Zhang (2023) reported on the outcome measure reduction in depression, assessed by using the Cornell scale for depression in dementia (CSDD) (n=6) (range: 0-38), the Hamilton rating scale for depression (HRSD) (n=4) (range: 0-52), and the Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS) (n=1) (range: 0-60). For all instruments, a higher score indicates greater depression severity.

Two separate analyses were conducted because four studies only reported completers' data (Reifler, 1989; Petracca, 1996; Mowla, 2007; Munro, 2004), whereas the other studies reported intention-to-treat data. Standardized mean difference (SMD) was used due to the usage of different instruments to assess depression.

Results of Fuchs (1993) and Roth (1996) could not be included in the analysis, because they did not include/report the numbers in each treatment group who had completed the study.

Intention-to-treat analysis

The pooled data show a SMD of -0.13 (95%CI -0.31 to 0.05) in favour of antidepressants (figure 1). This difference is considered not clinically relevant.

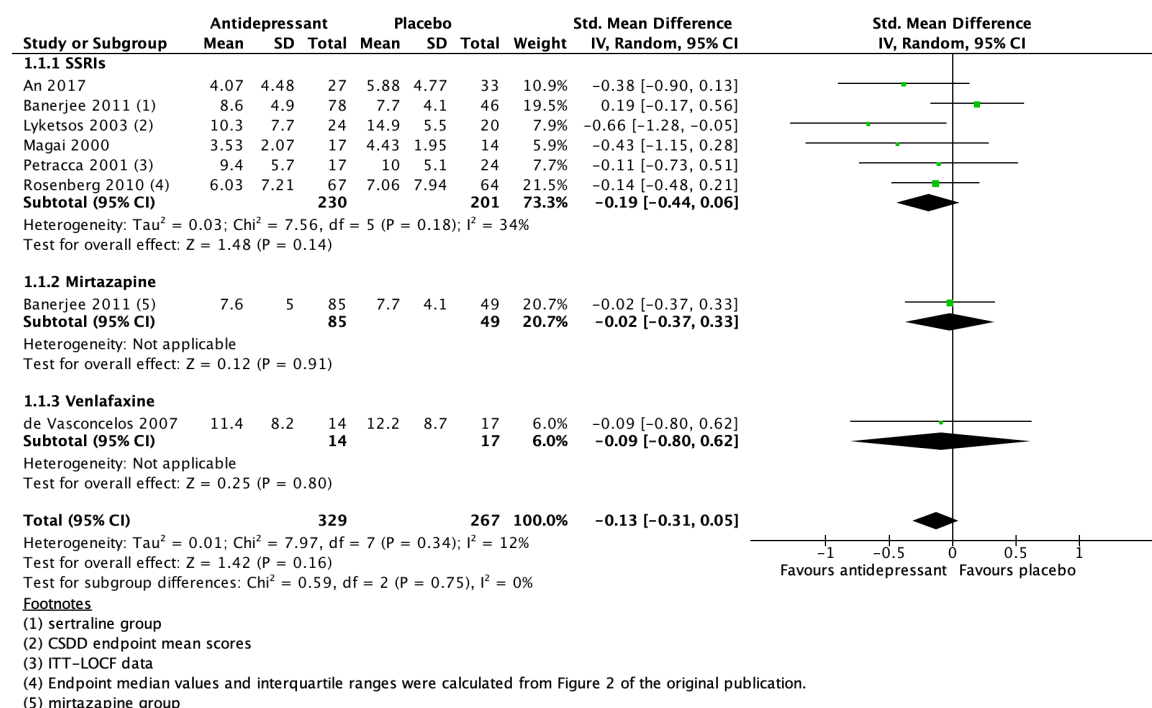


Figure 1: The effect of antidepressants on depression endpoint mean scores at 6-13 weeks - ITT.

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

Completer data analysis

The pooled data show a SMD of -0.81 (95%CI -1.82 to 0.20) in favour of antidepressants (figure 2). This difference is considered a large clinically relevant effect.

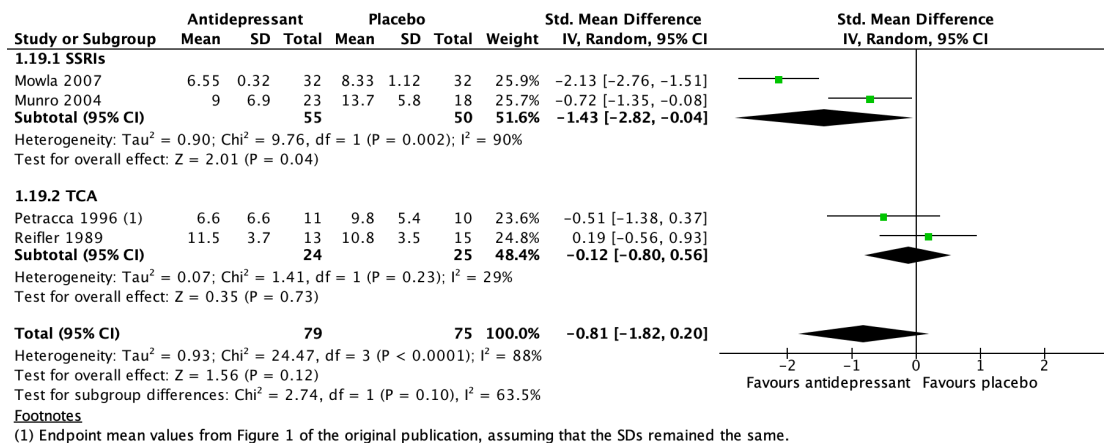


Figure 2: The effect of antidepressants on depression endpoint mean scores at 6-13 weeks - completers' data.
Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

5 2.1.2. Adverse events

Three studies included in Dudas (2018), and one study included in Zhang (2023) reported on the outcome measure adverse events, defined as the number of participants experiencing at least one adverse event.

- 10 The pooled data show a risk ratio of 1.26 (95%CI 1.10 to 1.44) in favour of placebo (figure 3). This difference is considered clinically relevant.

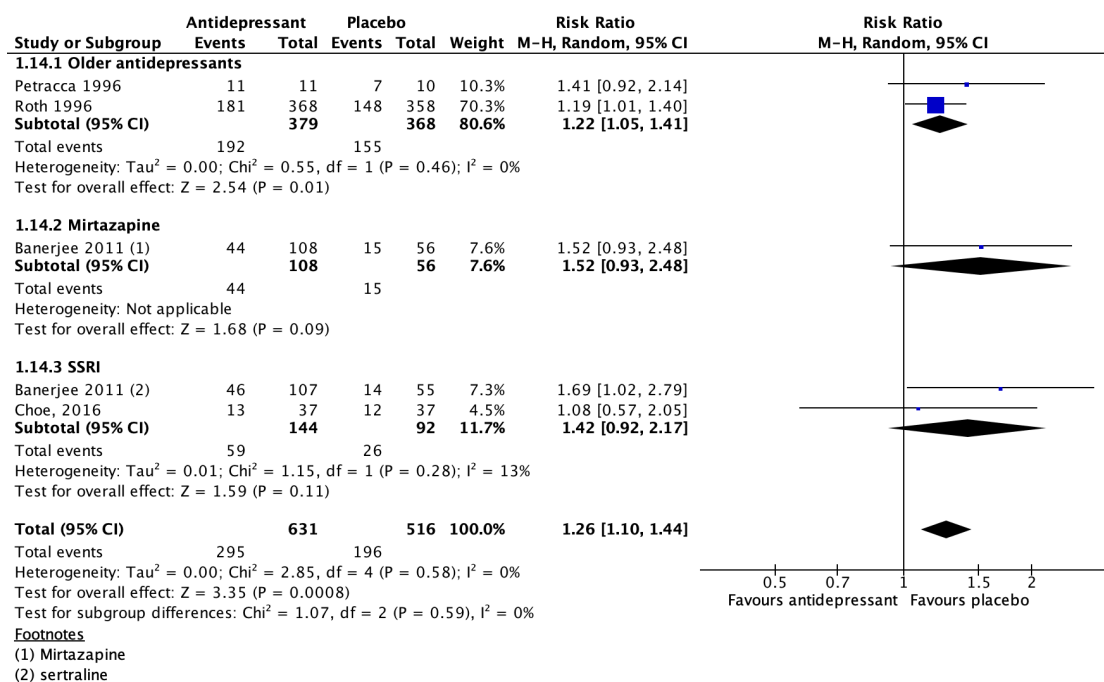


Figure 3: The effect of antidepressants on adverse events.

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

2.1.3. Quality of life, 2.1.4. Patient satisfaction, 2.1.5. Carer satisfaction

Dudas (2018) and Zhang (2023) did not report on the outcome measures quality of life, patient satisfaction, and carer satisfaction.

2.2 Subquestion - Head-to-head comparison

2.2.1. Reduction in depression

Four studies included in He (2021) reported on the outcome measure reduction in depression, assessed by using the CSDD (n=1) (range: 0-38), the HRSD (n=2) (range: 0-52), and the MADRS (n=1) (range: 0-60). For all instruments, a higher score indicates greater depression severity. Results could not be pooled, or effect sizes (mean difference/risk ratio) could not be calculated (Katona, 1998; Mokhber, 2014) due to the variety in reporting of the outcome measure, and because of missing effect sizes (SD/SE).

Banerjee (2011) reported a mean (SD) CSDD score after 13 weeks of follow-up in ITT population of 8.6 (4.9) for the sertraline group (n=78), and 7.9 (5.0) for the mirtazapine group (n=85). Mean difference is 0.70 (95%CI -0.82 to 2.22) in favour of mirtazapine. This difference is considered not clinically relevant.

Katona (1998) reported a mean change (SD) in MADRS score (baseline compared to endpoint in ITT population) of -12.6 (10.0) for the paroxetine group (n=96), and -11.8 (10.0) for the imipramine group (n=96).

Mokhber (2014) reported a mean HRSD score after 12 weeks of treatment of 17.0 in the desipramine group (n=19), 14.1 in the venlafaxine group (n=20), and 13.8 in the sertraline group (n=20).

Taragano (1997) reported a mean (SD) HRSD score after 6 weeks of treatment of 16.7 (2.9) for the fluoxetine group (n=18), and 15.6 (3.2) for the amitriptyline group (n=19). Mean difference is 1.10 (95%CI -0.87 to 3.07) in favour of amitriptyline. This difference is considered not clinically relevant.

2.2.2. Adverse events

Two studies included in He (2021) reported on the outcome measure adverse events. Katona (1998) reported on the number of participants experiencing at least one treatment-emergent adverse event (TEAE). The authors reported at least one TEAE in 51/99 (51.5%) of participants in the paroxetine group, and in 50/99 (50.5%) of participants in the imipramine group. Risk ratio was 1.02 (95%CI 0.78 to 1.34) in favour of imipramine. This difference was considered not clinically relevant.

Mokhber (2014) reported on the number of participants experiencing headaches, restlessness, and nausea. The results are displayed in Table 4.

Table 4: Frequency of adverse events (Mokhber, 2014).

	Group	Frequency (n)	Percentage (%)
Headaches	Sertraline	5	16.6
	Venlafaxine	1	3.3
	Desipramine	0	0
Restlessness	Sertraline	3	10.0
	Venlafaxine	3	10.0
	Desipramine	0	0
Nausea	Sertraline	2	6.6
	Venlafaxine	6	20.0
	Desipramine	3	10.3

2.2.3. Quality of life, 2.2.4. Patient satisfaction, 2.2.5. Carer satisfaction

None of the studies reported on the outcome measures quality of life, patient satisfaction, and carer satisfaction.

Summary of Findings

PICO 2.1 Summary of Findings table: Antidepressants compared to placebo in patients with dementia and depressive symptoms

Population: Patients with dementia and depressive symptoms; Intervention: Antidepressants; Comparator: Placebo

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Summary
		Antidepressants	Placebo		
Reduction in depression (critical) <i>ITT analysis</i>	Measured by CSDD, HRSD and MADRS. Based on data from 596 participants in 7 studies.	Difference: SMD 0.13 lower (CI 95% 0.31 fewer – 0.05 higher)		Low Due to serious risk of bias, due to serious imprecision ¹	Antidepressants may reduce depression when compared with placebo in patients with dementia and depressive symptoms. <i>(Dudas, 2018; Zhang, 2023)</i>
Reduction in depression (critical) <i>Completers</i>	Measured by CSDD and HRSD. Based on data from 154 participants in 4 studies.	Difference: SMD 0.81 lower (CI 95% 1.82 fewer – 0.20 higher)		Very low Due to serious risk of bias, due to serious indirectness, due to serious imprecision ²	The evidence is very uncertain about the effect of antidepressants on depression when compared with placebo in patients with dementia and depressive symptoms. <i>(Dudas, 2018; Zhang, 2023)</i>
Adverse events (critical)	Based on data from 1147 participants in 4 studies.	479 per 1000*	380 per 1000*	Low Due to serious risk of bias, due to serious imprecision ³	Antidepressants may increase adverse events when compared with placebo in patients with dementia and depressive symptoms. <i>(Dudas, 2018; Zhang, 2023)</i>
		Difference: 99 more per 1000 (CI 95% 38 more - 167 more)			
Quality of life (important)	-	-		No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of antidepressants on quality of life when compared with placebo in patients with dementia and depressive symptoms.
Patient satisfaction (important)	-	-		No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of antidepressants on patient satisfaction when compared with placebo in patients with dementia and depressive symptoms.
Carer satisfaction (important)	-	-		No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of antidepressants on carer satisfaction when compared with placebo in patients with dementia and depressive symptoms.

- 5 ¹ **Risk of Bias: serious.** Due to missing information about the randomization procedure, selective outcome reporting, missing information about/lack of blinding. **Imprecision: serious.** Due to wide confidence intervals of the individual studies. ² **Risk of Bias: serious.** Due to missing information about the randomization procedure, missing outcome data, selective outcome reporting. **Indirectness: serious.** Due to intervention group of one study that received rivastigmine in addition to fluoxetine (Mowla, 2007). **Imprecision: serious.** Due to overlap of confidence interval with border of clinical relevance. ³ **Risk of Bias: serious.** Due to missing information about the randomization procedure, selective outcome reporting, incomplete outcome data. **Imprecision: serious.** Due to overlap of confidence interval with border of clinical relevance. ***Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention.

Summary of Findings

PICO 2.2 Summary of Findings table: Head-to-head comparison of antidepressants in patients with dementia and depressive symptoms

Population: Patients with dementia and depressive symptoms

Intervention: Antidepressants

Comparator: Antidepressants

5

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Summary
		Antidepressants	Antidepressants		
Reduction in depression (critical)	Measured by CSDD, HRSD, and MADRS. Based on data from 451 participants in 4 studies.	Results could not be pooled due to the variety in reporting of the outcome measure, and because of missing effect sizes (SD/SE).		Very low Due to serious risk of bias, due to very serious imprecision ¹	The evidence is very uncertain about the effect of antidepressants on depression when compared with other antidepressants in patients with dementia and depressive symptoms. (Banerjee, 2011; Katona, 1998; Mokhber, 2014; Taragano, 1997)
Adverse events (critical)	Based on data from 257 participants in 2 studies.	Results could not be pooled because results were obtained from two studies only.		Very low Due to serious risk of bias, due to very serious imprecision ²	The evidence is very uncertain about the effect of antidepressants on adverse events when compared with other antidepressants in patients with dementia and depressive symptoms. (Katona, 1998; Mokhber, 2014)
Quality of life (important)	-	-		No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of antidepressants on quality of life when compared with other antidepressants in patients with dementia and depressive symptoms.
Patient satisfaction (important)	-	-		No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of antidepressants on patient satisfaction when compared with other antidepressants in patients with dementia and depressive symptoms.
Carer satisfaction (important)	-	-		No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of antidepressants on carer satisfaction when compared with other antidepressants in patients with dementia and depressive symptoms.

¹ **Risk of Bias: serious.** Due to unclear risk of sequence generation, selective outcome reporting, allocation concealment and attrition bias, and high risk of attrition bias. **Imprecision: very serious.** Due to wide confidence intervals of the individual studies and the inability to calculate effect measures. ² **Risk of Bias: serious.** Due to unclear risk of sequence generation, selective outcome reporting, allocation concealment and attrition bias. **Imprecision: very serious.** Due to overlap of confidence interval with both borders of clinical relevance.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Vergelijking 1 'Antidepressiva versus placebo'

Kwaliteit van bewijs

Het doel van deze uitgangsvraag was om de toegevoegde waarde van antidepressiva als behandeling tegen depressieve symptomen bij dementie te evalueren. Bij de eerste deelvraag (PICO 1) werd specifiek gekeken naar de effectiviteit van antidepressiva ten opzichte van placebo. Als cruciale uitkomstmaat werd vermindering in *depressieve symptomen* en *bijwerkingen* gedefinieerd.

De overall kwaliteit van bewijs is *zeer laag*. Dit betekent dat we zeer onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaten. Er is afgewaardeerd vanwege ernstige:

- Risk of Bias: methodologische beperkingen (ontbrekende informatie over de randomisatie procedure, gebrek aan/ontbrekende informatie over blinding, selective outcome reporting, ontbrekende uitkomstdata door loss to follow-up)
- Indirectheid: indirectheid van het bewijs, door verschillen in interventies (in één studie kreeg de interventie groep rivastigmine naast het antidepressivum wat kan leiden tot vertekende resultaten).
- Imprecisie: onnauwkeurigheid (brede betrouwbaarheidsintervallen, en omdat het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische relevantie overschrijdt).

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Er zijn in totaal twee systematische reviews geïnccludeerd (Dudas, 2018; Zhang, 2023), waarbij uiteindelijk twaalf RCT's in de analyse ten aanzien van reductie in depressieve symptomen en bijwerkingen zijn meegenomen in de literatuuranalyse (totaal: 807 patiënten).

Gezien de *zeer lage* overall bewijskracht, kunnen er op basis van literatuur geen sterke aanbevelingen geformuleerd worden over de waarde van antidepressiva bij oudere patiënten met dementie en depressieve symptomen.

Depressieve symptomen

In de meeste studies betrof het patiënten met een milde tot matige dementie (grotendeels van het Alzheimer type) in een poliklinische setting, met een wisselende ernst van depressieve symptomen, waarbij de gemiddelde leeftijd 75-78 jaar was. Vanuit de intention-to-treat analyse (lage bewijskracht voor effect van antidepressiva op depressieve symptomen, acht studies, 596 patiënten), wordt een niet-klinisch relevant en niet-statistisch significant verschil gevonden ten faveure van medicamenteuze behandeling.

Vanuit de completers-analyse (zeer lage bewijskracht voor effect van antidepressiva op depressieve symptomen, vier studies, 154 patiënten) wordt een klinisch relevant maar niet-statistisch significant verschil gevonden ten faveure van medicamenteuze behandeling. Dit geldt met name voor de SSRIs, minder voor de TCAs.

Het cluster plaatst enkele kanttekeningen bij de interpretatie van deze resultaten. De ernst van de depressieve klachten varieerde tussen de studies en het was in de meeste studies onduidelijk gedefinieerd of het ging over depressieve symptomen bij dementie, of een klinische depressie bij dementie (voor zover dat **onderscheid** goed te maken is). Tevens was het onduidelijk of het ook patiënten betrof met een voorgeschiedenis van (recidiverende) depressie en/of een medicamenteuze voorgeschiedenis. De vragenlijsten die gebruikt werden waren de Cornell Scale of Depression in Dementia (CSDD), de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) en de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), waarbij alleen de eerste twee (CSDD, HDRS) als valide en betrouwbaar worden gezien om depressieve symptomen bij dementie op te sporen. Ook de ernst en het type dementie

verschilden sterk per studie. De onderzochte studiepopulaties waren relatief jong voor een geriatrische setting, en het onderscheid tussen fragiele en fitte patiënten is veelal onduidelijk. Daarnaast waren er geen secundaire uitkomstmaten gerapporteerd (e.g. cognitief functioneren, ADL-zelfstandigheid, kwaliteit van leven).

5

Onderzochte medicatie

De onderzochte SSRI's die mogelijk een positief effect hebben op depressieve symptomen ten faveure van placebo zijn sertraline en fluoxetine. Bij de andere onderzochte middelen was er geen significant verschil ten opzichte van placebo (imipramine, clomipramine in de completer's data analyse; escitalopram, mirtazapine, venlafaxine, maprotiline, moclobemide in de intention to treat analyse) .

10

Een kanttekening is dat een aantal van de onderzochte middelen weinig gebruikt worden in de Nederlandse praktijk, zoals MAO-remmers, clomipramine of imipramine. Veelgebruikte middelen zoals citalopram, duloxetine en nortriptyline werden niet onderzocht. Verder varieerden de doseringen sterk en lagen deze regelmatig (ver) boven of onder de in Nederland gangbare klinische doseringen. Daarnaast stelt het cluster dat een langere follow-up gewenst is (nu slechts 6-13 weken) om langetermijneffecten vast te kunnen stellen.

15

Bij ouderen vanaf 60 jaar adviseert de richtlijn 'Depressie' (NVvP, 2024) om (es)citalopram, sertraline, duloxetine of mirtazapine als eerste-stapbehandeling te gebruiken, met aandacht voor valpreventie en (sedatieve) bijwerkingen. Bij uitblijvende respons na 4-6 weken wordt overstappen naar een ander middel uit deze groep of een andere SSRI aanbevolen. Dit is voornamelijk gebaseerd op een systematische review met netwerk meta-analyse (Krause, 2019) waarbij citalopram en sertraline niet als effectief naar voren (<50% symptoomreductie). Deze bevinding is echter gebaseerd op slechts 4 RCT's (Krause, 2019).

20

25

De Verenso-richtlijn 'Behandeling van depressief gedrag' adviseert om de NVvP-richtlijn Depressie te volgen. Hierbij is een SSRI het middel van eerste keuze, en bij uitblijven van effect na zes weken een therapeutische dosering, kan worden gewisseld naar een ander niet-tricyclisch antidepressivum of nortriptyline. De richtlijn 'Probleemgedrag bij mensen met dementie' (Verenso, 2018) adviseert antidepressiva alleen bij ernstige, therapieresistente depressies met aanzienlijke lijdensdruk en weigering van medicatie, vocht of voeding. Aangezien patiënten met dementie en ernstige depressies waarschijnlijk niet worden geïncloseerd in RCT's, en antidepressiva bij niet-dementiepatiënten pas bij ernstige depressies klinisch relevante effecten tonen (Kirsch, 2008), wordt algehele ontrading te drastisch geacht (Verenso, 2018).

30

35

Ook in de NHG-standaard 'Depressie' zijn de SSRI's citalopram en sertraline middelen van eerste keuze voor depressie bij ouderen vanwege het relatief gunstige bijwerkingenprofiel (NHG-standaard Depressie, 2019). Mirtazapine heeft als nadeel dat het sterker sedatief is dan de andere middelen door de antihistaminerge werking (Farmacotherapeutisch Kompas). De internationale NICE richtlijn 'Dementia' concludeert op basis van 10 RCT's geen significant voordeel van antidepressiva boven placebo bij dementie-gerelateerde depressieve symptomen (NICE guideline [NG97], 2018).

40

Bijwerkingen

Vanuit de beoordeling van bijwerkingen (lage bewijskracht voor uitkomstmaat 'bijwerkingen', vijf studies, 1147 patiënten) wordt een klinisch relevant en statistisch significant verschil gevonden ten faveure van placebo, waarbij dit effect voornamelijk wordt veroorzaakt door de studie die placebo vergeleek met moclobemide, en in mindere mate door de studie naar sertraline. Mirtazapine, clomipramine en escitalopram geven in de

50

individuele studies niet significant meer bijwerkingen dan placebo. Voor fluoxetine zijn de bijwerkingen niet gerapporteerd.

- 5 Er moet worden opgemerkt dat hoge doseringen worden gebruikt in de geanalyseerde studies (escitalopram tot 20mg/dag, mirtazapine tot 45mg/dag), wat hoger is dan in de klinische praktijk meestal gebruikt wordt (respectievelijk 10mg/dag en tot 30mg/dag). Bijwerkingen van antidepressiva zijn vrijwel altijd dosis gebonden en het gunstige effect van placebo verdwijnt mogelijk als lager wordt gedoseerd. In deze module zijn geen studies gevonden die naar andere veelgebruikte middelen kijken, zoals citalopram (wel bijvoorbeeld aangeraden in de NHG-standaard 2019 en de NVvP-richtlijn Depressie 2024), nortriptyline, venlafaxine en duloxetine.

Vergelijking 2 'Antidepressiva onderling vergeleken'

Kwaliteit van bewijs

- 15 Het doel van deze uitgangsvraag was om de toegevoegde waarde van antidepressiva als behandeling tegen depressieve symptomen bij dementie te evalueren. Bij de tweede deelvraag werd specifiek gekeken naar de meest effectieve antidepressiva als behandeling van depressie symptomen (i.e. een onderlinge vergelijking). Als cruciale uitkomstmaat werd vermindering in *depressieve symptomen* en *bijwerkingen* gedefinieerd. De overall kwaliteit van bewijs is *zeer laag*. Dit betekent dat we zeer onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaten. Er is afgewaardeerd vanwege ernstige:
- 20
- Risk of Bias: methodologische beperkingen (ontbrekende informatie over de randomisatie procedure, selective outcome reporting, attrition bias)
 - Imprecisie: onnauwkeurigheid (brede betrouwbaarheidsintervallen, het feit dat er geen effectmaten konden worden berekend en omdat het betrouwbaarheidsinterval de grenzen van klinische relevantie overschrijdt).
- 25

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

- 30 In totaal zijn twee systematische reviews geïnccludeerd in deze literatuuranalyse (Dudas, 2018; Zhang, 2023), waarbij vier RCT's ten aanzien van reductie in depressieve symptomen en bijwerkingen werden meegenomen (Banerjee, 2011; Katona, 1998; Mokhber, 2014; Taragano, 1997: totaal 620 patiënten). Deze resultaten konden niet gepoold worden omdat verschillende meetinstrumenten zijn gebruikt en/of er geen effect sizes zijn gerapporteerd.
- 35 In de studies hadden de meeste patiënten een milde tot matig ernstige dementie (meestal van het Alzheimer), MMSE-scores uiteenlopend van 10 tot 24, of een DSM-diagnose. Depressieve klachten werden gemeten met de HDRS, MADRS of CSDD, waarbij de ernst varieerde van dysthymie, een minimale CSDD-score van 8/38, tot een depressie die voldoet aan de criteria in de DSM. Samenvattend laten de vier RCTs hetvolgende zien:
- 40
- Banerjee (2011) vergeleek mirtazapine met sertraline en vond geen significant of klinisch relevant verschil in afname op de CSDD.
 - Katona (1998) rapporteerde een MADRS-scorevermindering van ± 12 punten voor zowel paroxetine als imipramine, maar zonder standaarddeviatie (i.e. klinische relevantie kon niet beoordeeld worden).
- 45
- Mokhber (2014) vond een grotere daling op de HDRS in de desipramine-groep (17 punten) in vergelijking met de venlafaxine-groep en sertraline-groep (14 punten).
 - Taragano (1997) vond geen significant of klinisch relevant verschil tussen fluoxetine en amitriptyline op de HDRS.
- 50 Uit de studies komen alleen sertraline en fluoxetine naar voren als effectieve middelen voor depressieve symptomen bij dementie, waarbij sertraline statistisch significant meer

bijwerkingen geeft dan placebo, en dit voor fluoxetine niet onderzocht is. In de vier bovengenoemde studies wordt bovendien geen verschil in effectiviteit gevonden tussen de verschillende middelen wanneer deze onderling worden vergeleken.

- 5 Hierbij moet worden opgemerkt dat paroxetine, imipramine en amitriptyline nauwelijks tot niet worden gebruikt in de Nederlandse klinische praktijk voor de behandeling van depressieve symptomen bij dementie. Ook komen de gebruikte doseringen niet altijd overeen met de Nederlandse klinische praktijk (zoals in studies 25-150mg sertraline of 37.5mg venlafaxine, in de praktijk rond de 100mg sertraline en 150mg venlafaxine wordt gebruikt). Deze afwijkende doseringen kunnen een gebrek aan effectiviteit verklaren. Maar ook de bevinding dat sertraline statistisch significant meer bijwerkingen geeft dan placebo en andere antidepressiva niet, terwijl sertraline juist een antidepressivum is dat veel wordt voorgeschreven bij ouderen vanwege het relatief milde bijwerkingenprofiel.
- 10
- 15 In verschillende richtlijnen voor ouderen komt ook citalopram naar voren als middel van eerste keuze (hier niet onderzocht). Ook duloxetine en nortriptyline zijn in andere richtlijnen effectief en voldoende veilig bevonden (maar in de populatie met dementie niet onderzocht).

20 **Klinische overwegingen**

Depressieve symptomen bij dementie versus een klinische depressie

- In de klinische praktijk probeert men onderscheid te maken tussen patiënten met depressieve symptomen bij dementie en patiënten die naast hun dementie een primaire, klinische depressie hebben. Hoewel dit onderscheid zeer moeilijk is om te maken, is dit wel van groot belang. Bij een depressie die niet secundair is aan de dementie, is de NVvP-richtlijn 'Depressie' leidend (NVvP, 2024). Aanwijzingen die in de praktijk gebruikt worden om een klinische depressie te kunnen vaststellen zijn onder andere:
- 25

- Een voorgeschiedenis met recidiverende depressies,
 - Een positieve familieanamnese (dit geldt sterker voor een bipolaire stoornis in de familie); of
 - Een depressie die veel ernstiger is dan je op basis van de dementie zou verwachten. Hiermee wordt bedoeld dat ernstige neuropsychiatrische klachten zich vaker ontwikkelen in de gevorderde stadia van dementie, en dat bijvoorbeeld een ernstige vitale depressie niet passend is als voortkomend uit een MCI.
- 30
- 35

Wel of niet starten met antidepressiva

- Samenvattend concludeert het cluster dat antidepressiva mogelijk depressieve symptomen kunnen verminderen vergeleken met placebo bij patiënten met dementie. Dit is in lijn met eerder gepubliceerde richtlijnen (Verenso, 2018; NICE, 2018).
- 40

Keuze voor een middel

- Op basis van de gevonden studies voor ouderen met dementie lijkt sertraline de eerste keuze bij het kiezen van een middel. Citalopram, mirtazapine, venlafaxine en duloxetine zijn nog onvoldoende onderzocht maar worden niet actief afgeraden, en er kunnen argumenten zijn om voor een van deze middelen te kiezen (zoals bijwerkingenprofiel, of een gunstig effect bij een eerdere behandeling). Tevens is er klinische consensus om een middel te kiezen met zo min mogelijk anticholinerge bijwerkingen vanwege het verwachte negatieve effect op de cognitie, maar dit is niet onderzocht. Nortriptyline is ook niet onderzocht bij deze doelgroep maar heeft bij ouderen met een depressie een plaats bij ernstige depressies, waarbij anticholinerge bijwerkingen goed moeten worden gemonitord.
- 45
- 50

Starten van medicamenteuze behandeling

Voorafgaand aan het starten van antidepressiva dienen de depressieve symptomen te worden gescoord middels een gevalideerde vragenlijst, bij voorkeur de CSDD of de HDRS.

- 5 Voor start- en streefdoseringen kunnen evidence based rapporten worden geraadpleegd, beschikbaar op www.ephor.nl. Besteed hierbij aandacht aan valpreventie en monitor het optreden van (sedatieve) bijwerkingen. Bij het starten van een SSRI dient tevens het natrium te worden gecontroleerd en eventueel een ECG te worden gemaakt. Bij het starten van een TCA dient een ECG te worden gemaakt.

10 *Monitoren van medicamenteuze behandeling*

Uiterlijk zes weken na starten dient de behandeling te worden geëvalueerd. De evaluatie vindt plaats middels anamnese, heteroanamnese (naasten en/ of verzorging/ verpleging indien patiënt in een instelling verblijft) en wederom dient de vragenlijst te worden afgenomen die ook voorafgaand aan het starten gescoord is (CSDD of HDRS). Zowel het effect als de bijwerkingen moeten worden geëvalueerd en worden meegewogen in de beslissing om wel of niet te continueren. Indien de behandeling wordt voortgezet is het wenselijk om elke zes weken te evalueren.

20 *Verlagen en stoppen van medicamenteuze behandeling*

Indien effect uitblijft en/ of het middel wordt niet goed verdragen, adviseert het cluster om weer te stoppen. Bij (ernstige) bijwerkingen is het advies om de dosering eerst te verlagen, maar als dit onvoldoende helpt of het effect verdwijnt hiermee, kan het middel gestopt worden. Er is internationale consensus om ook bij een goed effect toch na drie maanden te kijken of het middel afgebouwd kan worden (Verenso, 2018; NICE, 2018). Momenteel is nog onvoldoende onderzoek gedaan naar het afbouwen van antidepressiva in het algemeen, en bij dementie in het bijzonder, om een wetenschappelijk onderbouwd stappenplan te kunnen adviseren (Sørensen, 2022). In de praktijk worden antidepressiva in meerdere weken tot een maand stapsgewijs verlaagd en uiteindelijk volledig gestaakt. Bij het stoppen van de volledige dosering in één keer worden voor alle middelen ontwenningsverschijnselen beschreven, voor SSRI's sterker dan voor TCA's (Gastaldon, 2022).

30

Algemeen: Antidepressiva (vergelijking 1 en 2)

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

- 5 Het onderzoek naar het effect van behandeling op depressieve klachten beperkt zich tot reductie van depressieve symptomen, en het optreden van bijwerkingen. Andere uitkomstmaten zoals kwaliteit van leven voor de patiënt en/ of de mantelzorger, zorgvraag, of (somatische) comorbiditeit zijn niet onderzocht. Indien medicamenteuze behandeling geïndiceerd is zal het gesprek met patiënten en de naasten hierover moeten worden aangegaan om samen de afweging te maken of de patiënt medicatie zou willen en wat het
- 10 doel van de behandeling wordt. Een depressie geeft per definitie (hoge) lijdensdruk, niet alleen voor patiënten maar vaak ook voor de omgeving. Naasten herkennen de persoon niet in de somberheid, de mantelzorg wordt zwaarder, de gedeelde kwaliteit van leven verslechtert, en het geheugen van de patiënt verslechtert verder onder invloed van de depressie.
- 15 Voor naasten voelt behandeling vaak prangender dan voor patiënten. Dit is omdat depressie zich kenmerkt door onverschilligheid en hopeloosheid, waardoor patiënten denken dat behandeling toch geen zin heeft. De patiënt moet altijd gehoord worden en er moet worden meegewogen dat het behandel-effect van depressieve symptomen bij dementie onzeker is. Maar als er een hoge lijdensdruk is, én als een wens tot niet behandelen lijkt te worden
- 20 ingegeven door de gekleurde beleving vanuit de depressie zelf, is het te verdedigen om toch behandeling met psychofarmaca voor te stellen.

Kostenaspecten

- 25 Bij het cluster is weinig bekend of behandeling met antidepressiva meer kosten oplevert dan controle behandeling. In 2013 toonde een Britse kosten-effectiviteitsstudie aan dat mirtazapine en sertraline beiden niet kosteneffectief waren voor depressie bij dementie. Mirtazapine verminderde echter de mantelzorgtijd en -kosten aanzienlijk, waardoor dit middel de hoogste waarschijnlijkheid van kosteneffectiviteit had (Banerjee, 2013; Romeo, 2013).
- 30 De kosten van de onderlinge middelen zijn nagenoeg vergelijkbaar in Nederland (www.medicijnkosten.nl; geraadpleegd 9 februari 2025): Sertraline €0,04/ stk (50mg); Mirtazapine €0,05/ stk (15mg); Citalopram €0,03/ stk (20mg); Escitalopram €0,10/ stk (10mg); en Nortriptyline €0,06/ stk (10mg). Citalopram is op de maximale dosering dus het goedkoopste, maar het cluster verwacht geen grote kostenverschillen op nationaal vlak.

35

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

- De interventie leidt tot een (mogelijke) toename van gezondheidsgelijkheid. Antidepressiva worden vergoed door iedere basisverzekering, evenals medisch-specialistische zorg. Depressie wordt bij Nederlanders met een niet-westerse migratieachtergrond vaak minder goed herkend door een andere presentatie, beperkte herkenning door westerse artsen, of lagere zorgzoekende bereidheid. Ook is onduidelijk of vragenlijsten als de Hamilton en de CSDD ook depressieve klachten kunnen diagnosticeren bij patiënten met een niet-westerse migratieachtergrond met dementie.
- 40

Aanvaardbaarheid

- 45 Gezien de aanbevelingen overeenkomen met de huidige zorg en bestaande richtlijnen (NVvP, 2024; Verenso, 2018; NHG, 2019; NICE, 2018) zullen deze aanbevelingen al breed geïmplementeerd zijn. Het cluster voorziet dan ook geen grote barrières op het gebied van aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie.

50

Ethische aanvaardbaarheid

De interventie lijkt wel aanvaardbaar voor de betrokkenen. Het cluster voorziet dan ook geen ethische bezwaren.

5

Duurzaamheid

Duurzaamheidsoverwegingen spelen bij de formulering en richting van de aanbevelingen geen doorslaggevende rol.

10 Haalbaarheid

De haalbaarheid van de beschreven interventie hangt met name af van de kennis van de zorgverlener. Indien deze de depressieve symptomen herkent en middels shared decision making met de patiënt en de naasten zou starten met een antidepressivum, is dit een gemakkelijk te implementeren interventie. De meeste ouderen gebruiken dagelijks één of meer medicijn(en) en het antidepressivum kan dan worden toegevoegd aan bijvoorbeeld de weekdoos of de Baxter. De geadviseerde middelen zijn niet duur, in elke Nederlandse apotheek te verkrijgen, en er zijn de laatste jaren geen tekorten beschreven.

15

Aanbevelingen

Aanbeveling – ‘Antidepressiva versus placebo’ EN ‘Antidepressiva onderling vergeleken’

1. Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

- 5 Er is geen statistisch significant en slechts een klein klinisch relevant verschil tussen placebo en antidepressiva voor de behandeling van depressieve symptomen bij patiënten met dementie. Het cluster formuleert – in lijn met al bestaande richtlijnen – een zwakke aanbeveling vóór het gebruik van antidepressiva.
- 10 Er is geen antidepressivum dat overtuigend aangetoond het meest effectief is bij depressieve symptomen bij dementie, of het meest gunstige bijwerkingenprofiel heeft. Wegens de sederende werking van mirtazapine en de beperktere ervaring met de nieuwere middelen (escitalopram en duloxetine) zou een eerste keuze citalopram of sertraline kunnen zijn.

Eindoordeel: Zwakke aanbeveling voor

15

Bespreek en overweeg het starten van antidepressiva voor depressieve symptomen bij dementie alleen wanneer deze klachten ernstig zijn en wanneer niet-farmacologische interventies afdoende zijn geprobeerd en onvoldoende werkzaam zijn.

Gebruiken van antidepressiva

- Start een antidepressivum bij dementie uitsluitend na vastleggen van doelsymptomen en behandelduur. Gebruik hiervoor een gevalideerde vragenlijst (bij voorkeur de Cornell Scale for Depression in Dementia CSDD of de Hamilton Depression Rating Scale HDRS).
- Gebruik als eerste keuze een SSRI. De aanbevolen SSRI's bij ouderen zijn (es-)citalopram en sertraline op grond van het gunstiger bijwerkingenprofiel, ervaring, minder kans op interacties, beperkte risico's bij overdosering en het gebruikersgemak.
 - Evalueer na maximaal zes weken de symptomen met behulp van dezelfde vragenlijst als voorafgaand aan het starten is gebruikt (CSDD of HDRS).
 - Monitor de klachten en overweeg bij gedeeltelijke respons en goed verdragen van het medicijn, de medicatiedosering te verhogen.
- Bij een ernstige depressie bij dementie, volg de richtlijnmodule 'Farmacotherapie van eerste keuze bij ouderen (≥60 jaar)' (NVvP-richtlijn 'Depressie').

Stoppen van antidepressiva

- Stop met de medicamenteuze behandeling indien dit geen of onvoldoende effect geeft op de doelsymptomen na zes weken.
- Stop de behandeling van antidepressiva bij hinderlijke bijwerkingen in overleg met patiënt/ mantelzorger.

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er binnen deze module nog te weinig bewijs is voor de onderbouwing van de aanbeveling en dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

5

Kennisvraag:

- Is een antidepressivum effectiever dan placebo voor de behandeling van depressieve symptomen bij dementie?
- Welk antidepressivum is het meest geschikt voor de behandeling van depressieve symptomen bij dementie, wanneer zowel wordt gekeken naar werkzaamheid als bijwerkingenprofiel?

10

Toelichting:

- De kennis over de behandeling van depressie bij ouderen zonder dementie is niet te extrapoleren naar ouderen met dementie en depressieve symptomen. Ten eerste is er bij dementie een slechter functionerende bloed-hersenbarrière, daarnaast is het onduidelijk of depressieve symptomen bij dementie via hetzelfde ziektemechanisme verlopen, of een uiting zijn van een heel ander pathofysiologisch proces. Toekomstig onderzoek zou het beste kunnen worden vormgegeven als een gecontroleerde dubbelblinde studie, waarbij middels vragenlijsten en interviews met patiënt en (mantel)zorg structureel de depressieve symptomen, ervaren bijwerkingen, en functioneren of kwaliteit van leven moeten worden onderzocht.

20

25 Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere

30

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

35

Verkeerslichtanalyse



45

- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling 1 Algemeen	☐ Sterk (doe/ gebruik) ☒ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☒ X ☐ VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☒ X ☐ L ☒ X ☐ VL ☒ X ☐ NG	☐ ROOD : vul tabel A in ☐ LICHT ROOD : vul tabel A in ☒ ORANJE : gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN : vul tabel A in ☐ GROEN : vul tabel A in
Aanbeveling 2 Gebruiken van antidepressiva	☐ Sterk (doe/ gebruik)	Overall bewijskracht	☐ ROOD : vul tabel A in

	X Zwak (overweeg)	☐ H ☐ M ☐ L X VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M X L X VL X NG	☐ LICHT ROOD: vul tabel A in X ORANJE: gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in
Aanbeveling 3 Stoppen van antidepressiva	☐ Sterk (doe/ gebruik) X Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L X VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M X L X VL X NG	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in X ORANJE: gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in

Tabel B: Implementatietabel

Aanbeveling 1 Algemeen	Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijndatabase.
Aanbeveling 2 Gebruiken van antidepressiva	Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijndatabase.
Aanbeveling 3 Stoppen van antidepressiva	Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijndatabase.

Literatuur

- Atchison K, Nazir A, Wu P, Seitz D, Watt J, Goodarzi Z. Depression detection in dementia: A diagnostic accuracy systematic review and meta analysis update. *Health Sci Rep.* 2024 Nov 11;7(11):e70058. Doi: 10.1002/hsr2.70058. PMID: 39530065. PMCID: PMC11551879.
- 5 Banerjee S, Hellier J, Romeo R, Dewey M, Knapp M, Ballard C, Baldwin R, Bentham P, Fox C, Holmes C, Katona C, Lawton C, Lindesay J, Livingston G, McCrae N, Moniz-Cook E, Murray J, Nurock S, Orrell M, O'Brien J, Poppe M, Thomas A, Walwyn R, Wilson K, Burns A. Study of the use of antidepressants for depression in dementia: the HTA-SADD trial--a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the clinical
- 10 effectiveness and cost-effectiveness of sertraline and mirtazapine. *Health Technol Assess.* 2013 Feb;17(7):1-166. doi: 10.3310/hta17070. PMID: 23438937; PMCID: PMC4782811.
- Dudas R, Malouf R, McCleery J, Denning T. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 31;8(8):CD003944. doi: 10.1002/14651858.CD003944.pub2. PMID: 30168578; PMCID: PMC6513376.
- 15 Gastaldon C, Schoretsanis G, Arzenton E, Raschi E, Papola D, Ostuzzi G, Moretti U, Seifritz E, Kane JM, Trifirò G, Barbui C. Withdrawal Syndrome Following Discontinuation of 28 Antidepressants: Pharmacovigilance Analysis of 31,688 Reports from the WHO Spontaneous Reporting Database. *Drug Saf.* 2022 Dec;45(12):1539-1549. doi: 10.1007/s40264-022-01246-4. Epub 2022 Nov 18. PMID: 36400895; PMCID: PMC9676852.
- 20 He Y, Li H, Huang J, Huang S, Bai Y, Li Y, Huang W. Efficacy of antidepressant drugs in the treatment of depression in Alzheimer disease patients: A systematic review and network meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 2021 Aug;35(8):901-909. doi: 10.1177/02698811211030181. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34238048.
- NHG, 2019. Depressie. NHG-Standaard (M44). Gepubliceerd: april 2019, laatste aanpassing: januari 2024. Geraadpleegd via: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/depressie>
- 25 NICE, 2018. Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE Guideline 97. Published: 20 June 2018. Link: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97>
- NVvP, 2024. Richtlijn Depressie. Geautoriseerd op 01-03-2024. Geraadpleegd via: [https://richtlijnenendatabase.nl/richtlijn/depressie/startpagina - richtlijn depressie 2024.html](https://richtlijnenendatabase.nl/richtlijn/depressie/startpagina_-_richtlijn_depressie_2024.html)
- 30 Romeo R, Knapp M, Hellier J, Dewey M, Ballard C, Baldwin R, Bentham P, Burns A, Fox C, Holmes C, Katona C, Lawton C, Lindesay J, Livingston G, McCrae N, Moniz-Cook E, Murray J, Nurock S, O'Brien J, Poppe M, Thomas A, Walwyn R, Wilson K, Banerjee S. Cost-effectiveness analyses for mirtazapine and sertraline in dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2013 Feb;202:121-8. doi: 10.1192/bjp.bp.112.115212. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23258767.
- 35 Sørensen A, Juhl Jørgensen K, Munkholm K. Clinical practice guideline recommendations on tapering and discontinuing antidepressants for depression: a systematic review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2022 Feb 11;12:20451253211067656. doi: 10.1177/20451253211067656. PMID: 35173954; PMCID: PMC8841913.
- 40 Verenso, 2018. Richtlijn Probleemgedrag bij mensen met dementie. Utrecht, 2018. Geraadpleegd via: <https://www.verenso.nl/kwaliteit/richtlijnen-en-praktijkvoering/richtlijnenendatabase/probleemgedrag-bij-mensen-met-dementie>
- 45 Zhang J, Zheng X, Zhao Z. A systematic review and meta-analysis on the efficacy outcomes of selective serotonin reuptake inhibitors in depression in Alzheimer's disease. *BMC Neurol.* 2023 May 31;23(1):210. doi: 10.1186/s12883-023-03191-w. PMID: 37259037; PMCID: PMC10230772

Bijlagen bij module 'Antidepressiva bij dementie'

Risk of Bias tables

PICO 2.1: Risk of Bias (Dudas, 2018; Zhang, 2023)

- 5 For further details about the risk of bias assessment, see
- For Dudas (2018): <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003944.pub2/full>

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients, healthcare providers, data collectors, outcome assessors, data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure
	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	LOW Some concerns HIGH
Choe, 2016	Definitely yes Reason: Block randomization with block sizes of 4 or 6 was performed using a web-based randomization system.	Definitely yes Reason: All investigators and participants were blind to the intervention allocation.	Definitely yes Reason: Double-blinded trial: All investigators and participants were blind throughout the study.	Probably yes Reason: 8 (22%) participants withdrew from the intervention group, and 3 (8%) from the placebo group. ITT analyses were conducted and included all participants that had suitable data from baseline assessment and at least one post-baseline assessment.	Probably yes Reason: No protocol available or trial registration mentioned. But there is no reason to doubt that the study is free of selective outcome reporting.	Probably yes Reason: Not reported	Low

Magai, 2000	No information	No information	Probably yes Reason: Double-blind trial: all personnel associated with the study were blind to treatment condition. Not mentioned if participants were actually blinded.	Probably yes Reason: 2 (12%) participants withdrew from the intervention group, and 2 (14%) from the placebo group. LOCF analysis was performed.	Probably yes Reason: No protocol available or trial registration mentioned. But there is no reason to doubt that the study is free of selective outcome reporting.	Probably yes Reason: Not reported.	Some concerns
Mowla, 2007	Definitely yes Reason: Computer-generated randomization was used. Participants were randomized in a 1:1:1 ratio.	No information	Definitely yes Reason: Double-blind trial: Researchers and participants were blinded (same number of similar pills).	Probably no Reason: 9 (21%) participants withdrew from the intervention group, and 8 (20%) from the placebo group. No imputation methods were used.	Probably yes Reason: No protocol available or trial registration mentioned. But there is no reason to doubt that the study is free of selective outcome reporting.	Probably yes Reason: Not reported.	Some concerns
Munro, 2004	No information Reason: It is mentioned that participants were randomly assigned, but nothing about the procedure.	No information	Definitely yes Reason: Double-blind trial: Patients, caregivers, and investigators were blinded to treatment condition.	Probably no Reason: In total, 7 participants of the original 44 withdrew from the study. No imputation methods were used.	Definitely no Reason: No protocol available or trial registration mentioned. Not all outcomes as specified in the methods are reported.	Probably yes Reason: Not reported.	High

PICO 2.2: Risk of Bias (He, 2021)

Study ID	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Selective reporting Bias	Attrition Bias
An et al., 2017	Unclear	Unclear	Low	Low	High
Banerjee et al., 2011	Low	Low	Low	Low	Low
Chen, 2014	High	Unclear	High	Low	Low
de Vasconcelos et al., 2007	Unclear	Unclear	Low	Low	High
Fei et al., 2010	Low	Low	Unclear	Low	Low
Fuchs et al., 1993	Low	Unclear	Low	Low	Low
Katona et al., 1998	Unclear	Low	Low	Unclear	Low
Lyketsos et al., 2003	Low	Low	Low	Low	Low
Liu et al., 2011	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear
Magai et al., 2000	Unclear	Low	Unclear	Unclear	Low
Mokhber et al., 2014	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Nyth and Gottfries, 1990	Unclear	Unclear	Low	Low	Low
Passeri et al., 1985	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear
Petracca et al., 1996	Unclear	Unclear	Unclear	Low	High
Petracca et al., 2001	Unclear	Unclear	Low	Low	Low
Ren et al., 2004	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low
Rosenberg et al., 2010	Low	Low	Low	Unclear	Low
Su et al., 2007	Unclear	High	High	Low	Low
Taragano et al., 1997	Low	Low	Low	Unclear	High
Teri et al., 1991	Unclear	Low	Low	Unclear	Low
Wang et al., 2005	Unclear	Unclear	High	Low	Low
Wu and Zhang, 2007	Unclear	High	High	Low	Unclear
Zhao et al., 2015	Unclear	Unclear	Unclear	High	Low
Zhou and Chi, 2012	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low
Zhu et al., 2006	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Henry G, Williamson D, Tampi RR. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence. <i>Am J Alzheimers Dis Other Demen</i> . 2011 May;26(3):169-83. doi: 10.1177/1533317511402051. Epub 2011 Mar 23. PMID: 21429956; PMCID: PMC10845558.	Wrong design (literature/narrative review; results are descriptively reported and not pooled).
Mischel N, Rakesh G, Gupta S, Muzyk A, Masand P. Pharmacological agents to treat severe neuropsychiatric symptoms in major neurocognitive disorders. <i>Ann Clin Psychiatry</i> . 2020 May;32(2):128-141. PMID: 32343284.	Full text is not available.
Hsu TW, Stubbs B, Liang CS, Chen TY, Yeh TC, Pan CC, Chu CS. Efficacy of serotonergic antidepressant treatment for the neuropsychiatric symptoms and agitation in dementia: A systematic review and meta-analysis. <i>Ageing Res Rev</i> . 2021 Aug;69:101362. doi: 10.1016/j.arr.2021.101362. Epub 2021 May 14. PMID: 34000464.	Includes only two studies with patients with depression. Studies are included in Zhang (2023) as well.
Lenouvel E, Tobias S, Mühlbauer V, Dallmeier D, Denking M, Klöppel S, Schönfeldt-Lecuona C. Antidepressants for treating depression among older adults with dementia: A systematic review and meta-analysis. <i>Psychiatry Res</i> . 2024 Oct;340:116114. doi: 10.1016/j.psychres.2024.116114. Epub 2024 Jul 31. PMID: 39163819.	Included studies are in Zhang (2023) and Dudas (2018) as well.
Leong C. Antidepressants for depression in patients with dementia: a review of the literature. <i>Consult Pharm</i> . 2014 Apr;29(4):254-63. doi: 10.4140/TCP.n.2014.254. PMID: 24704894.	Wrong design (narrative review).
Nelson JC, Devanand DP. A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. <i>J Am Geriatr Soc</i> . 2011 Apr;59(4):577-85. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03355.x. Epub 2011 Mar 31. PMID: 21453380.	Less recent and complete compared to Dudas (2018) and Zhang (2023).
Orgeta V, Tabet N, Nilforooshan R, Howard R. Efficacy of Antidepressants for Depression in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Alzheimers Dis</i> . 2017;58(3):725-733. doi: 10.3233/JAD-161247. PMID: 28505970; PMCID: PMC5467718.	Less recent and complete compared to Dudas (2018) and Zhang (2023).
Seibert M, Mühlbauer V, Holbrook J, Voigt-Radloff S, Brefka S, Dallmeier D, Denking M, Schönfeldt-Lecuona C, Klöppel S, von Arnim CAF. Efficacy and safety of pharmacotherapy for Alzheimer's disease and for behavioural and psychological symptoms of dementia in older patients with moderate and severe functional impairments: a systematic review of controlled trials. <i>Alzheimers Res Ther</i> . 2021 Jul 16;13(1):131. doi: 10.1186/s13195-021-00867-8. PMID: 34271969; PMCID: PMC8285815.	P and I are too broad.
Sepehry AA, Lee PE, Hsiung GY, Beattie BL, Jacova C. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors in Alzheimer's disease with comorbid depression: a meta-analysis of depression and cognitive outcomes. <i>Drugs Aging</i> . 2012 Oct;29(10):793-806. doi: 10.1007/s40266-012-0012-5. PMID: 23079957.	Less recent and complete compared to Dudas (2018) and Zhang (2023).
Sultan S. Treating Depression in Dementia Patients: A Risk or Remedy-A Narrative Review. <i>Geriatrics (Basel)</i> . 2024 May 15;9(3):64. doi: 10.3390/geriatrics9030064. PMID: 38804321; PMCID: PMC11130822.	Wrong design (narrative review).
Trieu C, Gossink F, Stek ML, Scheltens P, Pijnenburg YAL, Dols A. Effectiveness of Pharmacological Interventions for Symptoms of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Systematic Review. <i>Cogn Behav Neurol</i> . 2020 Mar;33(1):1-15. doi: 10.1097/WNN.0000000000000217. PMID: 32132398.	PICO is too broad.
Siarkos KT, Katirtzoglou EA, Politis AM. A Review of Pharmacological Treatments for Depression in Alzheimer's Disease. <i>J Alzheimers Dis</i> . 2015;48(1):15-34. doi: 10.3233/JAD-148010. PMID: 26401925.	Wrong design (narrative review).
Watt JA, Goodarzi Z, Veroniki AA, Nincic V, Khan PA, Ghassemi M, Lai Y, Treister V, Thompson Y, Schneider R, Tricco AC, Straus SE.	I and C are too broad.

Comparative efficacy of interventions for reducing symptoms of depression in people with dementia: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2021 Mar 24;372:n532. doi: 10.1136/bmj.n532. PMID: 33762262; PMCID: PMC7988455.	
--	--

Literature search strategy

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: Cluster Cognitieve stoornissen en Dementie	
Uitgangsvraag/modules: UV2 Wat is de rol van antidepressiva in de behandeling van depressie symptomen bij patiënten met dementie?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline, Ovid/PsycInfo	Datum: 27 augustus 2024
Periode: vanaf 2010	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies Oost	Rayyan: https://rayyan.ai/reviews/1135363
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/	
Deduplication: voor het ontdebellen is gebruik gemaakt van http://dedupendnote.nl/	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: - Dementie - Depressie - Antidepressiva →De sleutelartikelen worden gevonden met deze search. →Er is besloten om in eerste instantie alleen de SRs te screenen.	
Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com, Ovid/Medline en Ovid/PsycInfo is op 27 augustus 2024 systematisch gezocht naar systematische reviews RCTs en observationele studies vanaf 2010 over antidepressiva bij de behandeling van depressie symptomen bij patiënten met dementie. De literatuurzoekactie leverde 924 unieke treffers op.	

5 Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	OVID/PSYCINFO	Ontdubbeld
SR	823	150	143	924*
RCT	1322	269	112	1395
Observationele studies	1817	351	168	1875
Totaal	3962	770	423	4194

*in Rayyan

Zoekstrategie

10 Embase.com

No.	Query	Results
#1	'dementia'/exp OR 'parkinson disease'/exp OR dement*:ti,ab,kw OR parkinson*:ti,ab,kw OR alzheimer*:ti,ab,kw OR ((lewy* NEAR/2 bod*):ti,ab,kw) OR dlbd:ti,ab,kw OR lbd:ti,ab,kw OR ftd:ti,ab,kw OR ftld:ti,ab,kw OR ((pick* NEAR/3 (complex OR disease* OR syndrome*)):ti,ab,kw)	763962
#2	'depression'/exp OR 'mood disorder'/exp OR depress*:ti,ab,kw OR (((mood OR affective) NEAR/3 (disorder* OR disturbance*)):ti,ab,kw) OR melanchol*:ti,ab,kw OR dysthym*:ti,ab,kw	1102505
#3	'antidepressant agent'/exp OR (((antidepress* OR 'anti depress*' OR thymoleptic OR thymolytic) NEAR/3 (agent* OR drug* OR medicine* OR medicat* OR pharmacother* OR atypical)):ti,ab,kw) OR antidepressants:ti,ab,kw OR 'anti depressants':ti,ab,kw OR psychoenergiz*:ti,ab,kw OR thymoleptics:ti,ab,kw OR thymoanaleptics:ti,ab,kw OR 'tricyclic antidepressant agent'/exp OR 'tricyclic antidepress*':ti,ab,kw OR 'tricyclic anti depress*':ti,ab,kw OR tca:ti,ab,kw OR 'amitriptyline'/exp OR 'amitriptylin*':ti,ab,kw OR 'clomipramine'/exp OR 'clomipramin*':ti,ab,kw OR 'dosulepin'/exp OR 'dosulepin*':ti,ab,kw OR dothiepin:ti,ab,kw OR 'doxepin'/exp OR 'doxepin*':ti,ab,kw OR 'imipramine'/exp OR 'imipramin*':ti,ab,kw OR 'maprotiline'/exp OR 'maprotilin*':ti,ab,kw OR 'nortriptyline'/exp OR 'nortriptylin*':ti,ab,kw OR 'serotonin uptake inhibitor'/exp OR (((serotonin OR '5 ht' OR '5 hydroxytryptamin*) NEAR/4 (uptake OR reuptake OR 're uptake') NEAR/4 inhibit*)):ti,ab,kw) OR ssri:ti,ab,kw OR ssris:ti,ab,kw OR 'citalopram'/exp OR	683995

	'citalopram':ti,ab,kw OR 'escitalopram'/exp OR 'escitalopram':ti,ab,kw OR 'fluoxetine'/exp OR 'fluoxetin':ti,ab,kw OR 'fluvoxamine'/exp OR fluvoxamin*:ti,ab,kw OR 'paroxetine'/exp OR 'paroxetin':ti,ab,kw OR 'sertraline'/exp OR 'sertralin':ti,ab,kw OR 'serotonin noradrenalin reuptake inhibitor'/exp OR (((noradrenalin* OR norepinephrin*) NEAR/4 serotonin NEAR/4 inhibit*):ti,ab,kw) OR snri:ti,ab,kw OR snris:ti,ab,kw OR ssni:ti,ab,kw OR nsri:ti,ab,kw OR nsris:ti,ab,kw OR 'duloxetine'/exp OR 'duloxetin':ti,ab,kw OR 'venlafaxine'/exp OR 'venlafaxin':ti,ab,kw	
#4	#1 AND #2 AND #3 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) AND [2010-2024]/py	7013
#5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*:ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*:ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*:ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*:ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab	1056327
#6	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4095000
#7	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	8377707
#8	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR (allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*:ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	15342315
#9	#4 AND #5 - SR	823

#10	#4 AND #6 NOT #9 - RCT	1322
#11	#4 AND (#7 OR #8) NOT (#9 OR #10) - observationeel	1817
#12	#9 OR #10 OR #11	3962

Ovid/Medline

#	Searches	Results
1	exp Dementia/ or Parkinsonian Disorders/ or dement*.ti,ab,kf. or parkinson*.ti,ab,kf. or alzheimer*.ti,ab,kf. or (lewy* adj2 bod*).ti,ab,kf. or dlbd.ti,ab,kf. or lbd.ti,ab,kf. or ftd.ti,ab,kf. or ftld.ti,ab,kf. or (pick* adj3 (complex or disease* or syndrome*)).ti,ab,kf.	477354
2	exp Depression/ or exp Depressive Disorder/ or exp Mood Disorders/ or depress*.ti,ab,kf. or ((mood or affective) adj3 (disorder* or disturbance*)).ti,ab,kf. or melanchol*.ti,ab,kf. or dysthym*.ti,ab,kf.	698008
3	exp Antidepressive Agents/ or ((antidepress* or 'anti depress*' or thymoleptic or thymolytic) adj3 (agent* or drug* or medicine* or medicat* or pharmacother* or atypical)).ti,ab,kf. or antidepressants.ti,ab,kf. or 'anti depressants'.ti,ab,kf. or psychoenergiz*.ti,ab,kf. or thymoleptics.ti,ab,kf. or thymoanaleptics.ti,ab,kf. or exp Antidepressive Agents, Tricyclic/ or 'tricyclic antidepress*'.ti,ab,kf. or 'tricyclic anti depress*'.ti,ab,kf. or tca.ti,ab,kf. or exp Amitriptyline/ or 'amitriptylin*'.ti,ab,kf. or exp Clomipramine/ or 'clomipramin*'.ti,ab,kf. or exp Dothiepin/ or 'dosulepin*'.ti,ab,kf. or dothiepin.ti,ab,kf. or exp Doxepin/ or 'doxepin*'.ti,ab,kf. or exp Imipramine/ or 'imipramin*'.ti,ab,kf. or exp Maprotiline/ or 'maprotilin*'.ti,ab,kf. or exp Nortriptyline/ or 'nortriptylin*'.ti,ab,kf. or exp Selective Serotonin Reuptake Inhibitors/ or ((serotonin or '5 ht' or '5 hydroxytryptamin*') adj4 (uptake or reuptake or 're uptake') adj4 inhibit*).ti,ab,kf. or ssri.ti,ab,kf. or ssris.ti,ab,kf. or exp Citalopram/ or 'citalopram'.ti,ab,kf. or exp Escitalopram/ or 'escitalopram'.ti,ab,kf. or exp Fluoxetine/ or 'fluoxetin*'.ti,ab,kf. or exp Fluvoxamine/ or fluvoxamin*.ti,ab,kf. or exp Paroxetine/ or 'paroxetin*'.ti,ab,kf. or exp Sertraline/ or 'sertralin*'.ti,ab,kf. or exp "Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors"/ or ((noradrenalin* or norepinephrin*) adj4 serotonin adj4 inhibit*).ti,ab,kf. or snri.ti,ab,kf. or snris.ti,ab,kf. or ssni.ti,ab,kf. or nsri.ti,ab,kf. or nsris.ti,ab,kf. or exp Duloxetine Hydrochloride/ or 'duloxetin*'.ti,ab,kf. or exp Venlafaxine Hydrochloride/ or 'venlafaxin*'.ti,ab,kf.	228338
4	(1 and 2 and 3) not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	2667
5	limit 4 to yr="2010 -Current"	1337
6	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or syntheses)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or syntheses*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	770083
7	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2769217
8	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4811329
9	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair	5769612

	analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*)))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	
10	5 and 6 - SR	150
11	(5 and 7) not 10 - RCT	269
12	(5 and (8 or 9)) not (10 or 11) - observationeel	351
13	10 or 11 or 12	770

Ovid/PsycInfo

#	Searches	Results
1	exp Dementia/ or exp Alzheimer Disease/ or exp Parkinsons Disease/ or dement*.ti,ab,id. or parkinson*.ti,ab,id. or alzheimer*.ti,ab,id. or (lewy* adj2 bod*).ti,ab,id. or dlbd.ti,ab,id. or lbd.ti,ab,id. or ftd.ti,ab,id. or ftld.ti,ab,id. or (pick* adj3 (complex or disease* or syndrome*)).ti,ab,id.	160879
2	exp Major Depression/ or exp Persistent Depressive Disorder/ or exp "Depression (Emotion)"/ or exp Affective Disorders/ or depress*.ti,ab,id. or ((mood or affective) adj3 (disorder* or disturbance*)).ti,ab,id. or melanchol*.ti,ab,id. or dysthym*.ti,ab,id.	408902
3	exp Thymoleptic Drugs/ or ((antidepress* or 'anti depress*' or thymoleptic or thymolytic) adj3 (agent* or drug* or medicine* or medicat* or pharmacother* or atypical)).ti,ab,id. or antidepressants.ti,ab,id. or 'anti depressants'.ti,ab,id. or psychoenergiz*.ti,ab,id. or thymoleptics.ti,ab,id. or thymoanaleptics.ti,ab,id. or exp Tricyclic Antidepressant Drugs/ or 'tricyclic antidepress*.ti,ab,id. or 'tricyclic anti depress*.ti,ab,id. or tca.ti,ab,id. or exp Amitriptyline/ or 'amitriptylin*.ti,ab,id. or exp Clomipramine/ or 'clomipramin*.ti,ab,id. or 'dosulepin*.ti,ab,id. or dothiepin.ti,ab,id. or exp Doxepin/ or 'doxepin*.ti,ab,id. or exp Imipramine/ or 'imipramin*.ti,ab,id. or exp Maprotiline/ or 'maprotilin*.ti,ab,id. or exp Nortriptyline/ or 'nortriptylin*.ti,ab,id. or exp Selective Serotonin Reuptake Inhibitors/ or ((serotonin or '5 ht' or '5 hydroxytryptamin*) adj4 (uptake or reuptake or 're uptake') adj4 inhibit*).ti,ab,id. or ssri.ti,ab,id. or ssris.ti,ab,id. or exp Citalopram/ or 'citalopram'.ti,ab,id. or 'escitalopram'.ti,ab,id. or exp Fluoxetine/ or 'fluoxetin*.ti,ab,id. or exp Fluvoxamine/ or fluvoxamin*.ti,ab,id. or exp Paroxetine/ or 'paroxetin*.ti,ab,id. or exp Sertraline/ or 'sertralin*.ti,ab,id. or exp Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors/ or ((noradrenalin* or norepinephrin*) adj4 serotonin adj4 inhibit*).ti,ab,id. or snri.ti,ab,id. or snris.ti,ab,id. or ssnri.ti,ab,id. or nsri.ti,ab,id. or nsris.ti,ab,id. or 'duloxetine*.ti,ab,id. or exp Venlafaxine/ or 'venlafaxin*.ti,ab,id.	100459
4	1 and 2 and 3	1629
5	limit 4 to yr="2010 -Current"	817
6	((literature review or systematic review or meta analysis).md. or "literature review"/ or meta analysis/ or (((meta adj2 analy* or metaanaly* or synthes* adj2 (literature* or research* or studies or data)) or (pooled and analy*) or ((data adj1 pool*) and studies) or medline or medlars or embase or cinahl or scisearch or psychlit or psyclit or cinhal or cancerlit or cochrane or bids or pubmed or ovid or ((hand or manual or database* or computer*) adj1 search*) or (electronic adj1 (database* or data base or data bases))).ti,ab,id. or (review* or overview).ti. or (bibliograph* or relevant journals or ((review* or overview*) adj9 (systematic* or methodologic* or quantitativ* or research* or literature* or studies or trial* or effective*))).ab.)) not (((retrospective* or record* or case* or patient*) adj1 review*) or ((patient* or review*) adj1 chart*).ti,ab,id.	500903
7	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or	306565

	Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	
8	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp Cohort Analysis/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort*.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/	492829
9	5 and 6 - SR	143
10	(5 and 7) not 9 - RCT	112
11	(5 and 8) not (9 or 10) - observatieel	168
12	9 or 10 or 11	423

Richtlijn Mild Cognitive Impairment (MCI) – Module 3 Biomarkers

Uitgangsvraag

5 Wat is de waarde van de toepassing van MRI, PET en liquoronderzoek bij het voorspellen van progressie van MCI naar dementie?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- 10 3.1 Wat is de waarde van de toepassing van MRI bij het voorspellen van progressie van MCI naar dementie?
- 3.2 Wat is de waarde van de toepassing van liquoronderzoek bij het voorspellen van progressie van MCI naar dementie?
- 3.3 Wat is de waarde van de toepassing van PET bij het voorspellen van progressie van MCI naar dementie?

15 Introduction

Patiënten with mild cognitive impairment (MCI) are a heterogeneous group, both in terms of etiology and prognosis. Sometimes an early stage of a neurodegenerative or other brain disease will eventually lead to dementia, but some patiënten with MCI never develop dementia. Better prediction of whether and when patiënten with MCI develop dementia is relevant. Magnetic resonance imaging (MRI) (including volumetry of gray and white matter and of specific brain structures) or nuclear imaging of the brain (such as positron emission tomography (PET) of amyloid plaques and glucose metabolism) and examination of the liquor cerebrospinalis (hereafter: CSF) may possibly contribute to a better prediction of which patiënt with MCI will and will not develop dementia.

25

Search and select

The ideal body of evidence would include studies that directly compare the test strategies under consideration (i.e., randomized trials) and the resulting interventions and consequences for patiënten (i.e., patiënt-important outcomes). Such studies would, by design, address all of the issues in the analytical framework and allow guideline panelists to apply the familiar GRADE approach for interventions' (Schünemann, 2019). If this direct evidence does not exist, a search question on test accuracy outcomes is formulated. Connecting test accuracy to downstream consequences is required for decision-making.

35 A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s):

1. What is the value of MRI in predicting progression from MCI to dementia?
2. What is the value of CSF testing in predicting progression from MCI to dementia?
3. What is the value of PET in predicting progression from MCI to dementia?

40 Table 1. PICRO

Patiënten	Patiënten with mild cognitive impairment
Index test -1	Magnetic Resonance Imaging (MRI)
Index test -2	Cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers (amyloid β 42, total-tau, phosphorylated tau, ratio ptau/a β , neurofilament light)
Index test -3	Positron Emitted Tomography (PET) biomarkers (amyloid, glucose metabolism imaging).
Comparator test	No use of the biomarker
Reference test	Pathological anatomical (PA) confirmed clinical diagnosis or the clinical consensus diagnosis of dementia or diagnostic criteria based on DSM IV or NINCDS-ADRDA with an average minimum follow-up duration of 2 years.
Outcomes	Diagnostic accuracy measures for the progression to Alzheimer dementia (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value,

	positive likelihood ratio (LR+), negative likelihood ratio (LR-))
Other selection criteria	Study design: Systematic reviews of studies with a longitudinal design. Timing/setting: Biomarker testing at the time of MCI diagnosis and outcome upon follow-up with the index test with an average minimum follow-up duration of 2 years.

Relevant outcome measures

- 5 The guideline panel considered specificity as **critical** outcome measure for decision making; and sensitivity, positive predictive value, negative predictive value as **important** outcome measures for decision making. From a clinical perspective high specificity is more important than high sensitivity. In other words, avoiding false positive diagnoses is more important than avoiding false negative diagnoses, due to the absence of available disease-modifying treatments (see table 2).

10 **Table 2. Consequences of diagnostic test characteristics**

Outcome	Consequences	Relevance
True positives (TP)	Monitoring for the development of dementia can be justified. Prognosis of potential cognitive decline in upcoming years.	Important
True negatives (TN)	No further action is justified. Progression to dementia in the coming years is unlikely.	Critical
False positives (FP)	Monitoring for development of dementia is not warranted. May lead to wrong expectations about potential cognitive decline in the upcoming years.	Critical
False negatives (FN)	Possibly further monitoring was justified. May lead to unjustified relief of good prognosis.	Important

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

- 15 The guideline panel deliberately did not define minimal clinically (patiënt) important differences. Rather, evaluated progression to a clinical dementia syndrome. From a clinical perspective, progression to dementia is most clear and unambiguous. Using a measure of cognitive decline may still result in uncertainty, because the magnitude of relevant cognitive decline is uncertain and may be different for each person, and cognitive test results tend to fluctuate over time in persons with MCI, which may lead to improvement after an initial deterioration.
- 20

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms (biomarkers (MRI/PET/CSF) for mild cognitive impairment) from 2010 until 20 August 2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 595 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic reviews (searched in at least two databases, detailed search strategy with search date, in- and exclusion criteria, exclusion table, risk of bias assessment and results of individual studies available);
- Full-text English language publication; and
- Studies according to the PICROTS.

Because of the large body of literature and the knowledge on beforehand that several high-quality systematic reviews exist, the guideline committee decided to initially search for systematic reviews only, with the option to extend the search to individual studies if the results from the systematic reviews would be deemed insufficient.

Initially, 22 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 15 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen') and seven studies were included.

Summary of literature

Description of studies

A total of seven studies were included in the analysis of the literature. One study for index-1 MRI (Lombardi 2020), two studies for index-2 CSF markers (Ritchie 2014, Ritchie 2017) and four studies for index-3 PET (Cotta Ramusino 2024, Martinez 2017, Smailagic 2015 and Zhang 2014). Important study characteristics and results are summarized in table 3. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen').

Index 1 Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Lombardi (2020) performed a systematic review and meta-analysis to determine the diagnostic accuracy of MRI for detecting mild cognitive impairment (MCI) patients who convert to Alzheimer's disease dementia (ADD) over time. A systematic literature search was performed up until 29 January 2019. Studies were included if they had 1) prospective cohorts with a clinical follow-up diagnosis of Alzheimer's disease dementia as a reference standard (delayed verification), 2) baseline MRI documented at or around the time the MCI diagnosis was made, 3) sufficient data to construct two by two tables expressing MRI results by disease status and 4) used either quantitative volumetric measurements or qualitative visual assessment of MRI to detect atrophy in specific brain regions or the whole brain. Case series, case-control and retrospective studies were excluded. 33 studies with 3935 participants evaluated the use of MRI to detect conversion to ADD. Of the 3935 participants, 1341 (34%) developed Alzheimer's dementia. In the absence of specified thresholds, the authors used a hierarchical summary ROC curve (HSROC) model to estimate pooled accuracy measures as well as to investigate relative diagnostic odds ratios in subgroup analyses (assuming parallel ROC curves in logits). Studies yielded heterogeneous estimates and no clear threshold effects were apparent both graphically and statistically in analyses with more data. The metadas user-written command in Statistical Analysis System (SAS) (version 9.4. SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) statistical package was used for the analyses.

Index 2 Cerebrospinal fluid (CSF)

Ritchie (2014) performed a systematic review and meta-analysis to determine the diagnostic accuracy of plasma and CSF A β levels for detecting mild cognitive impairment (MCI) patients

who would convert to Alzheimer's disease dementia (ADD) or other forms of dementia over time. A systematic literature search was performed up until 3 December 2012. Studies were included if they had 1) prospectively well-defined cohorts, 2) any accepted definition of MCI but no dementia, 3) baseline CSF or plasma A β levels, or both, documented at or around the time the MCI diagnosis was made, 4) reference standard for Alzheimer's dementia diagnosis based on the National Institute for Neurological and Communicative Diseases and Stroke/ Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) or the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) criteria, 5) sufficient data to construct two by two tables expressing biomarker results by disease status. Studies were excluded if they included patients with possible other causes for dementia: psychiatric, neurological, metabolic, immunological, hormonal or cerebrovascular disorders, genetic cause or early onset ADD (if studies included patients below the age of 50 years, they were excluded). Although Ritchie 2014 was not limited to studies reporting amyloid β 42, no studies were identified that reported on diagnostic accuracy for ADD for CSF amyloid β 40 or CSF amyloid β 42/amyloid β 40 ratio. Fourteen studies with 1349 participants evaluated the use of CSF amyloid β 42 to detect conversion to ADD. Of the 1349 participants, 436 developed Alzheimer's dementia. Positive cases were determined based on the amyloid β 42 thresholds employed in the respective primary studies. Because of variation in assay thresholds, the authors did not estimate summary sensitivity and specificity. Instead, the authors derived estimates of sensitivity at fixed values of specificity from the model fitted to produce a summary receiver operating characteristic (ROC) curve. The authors used a hierarchical summary receiver operating characteristic (HSROC) model that accounted for between study variability through the inclusion of random effects and derived sensitivities with 95% confidence intervals (CI) at median, lower and upper quartile values of the specificities from the included studies.

Ritchie (2017) performed a systematic review and meta-analysis to determine the diagnostic accuracy of 1) CSF t-tau, 2) CSF p-tau, 3) the CSF t-tau/A β ratio and 4) the CSF p-tau/A β ratio index tests for detecting MCI patients who would convert to ADD or other forms of dementia over time. A systematic literature search was performed in January 2013. Studies were included if they had 1) prospectively well-defined cohorts, 2) any accepted definition of MCI but no dementia, 3) CSF t-tau or p-tau and CSF tau (t-tau or p-tau)/A β ratio documented at or around the time the MCI diagnosis was made, 4) reference standard for Alzheimer's dementia diagnosis based on the NINCDS- ADRDA or DSM-IV criteria, 5) sufficient data to construct two by two tables expressing biomarker results by disease status. Fifteen studies were included with 1282 participants with MCI at baseline. 1172 participants had analysable data, 430 participants developed Alzheimer's dementia and 130 participants other forms of dementia. Follow-up ranged from less than one year to over four years, but in the majority of studies was in the range of one to three years. Diagnostic accuracy was evaluated for CSF t-tau in seven studies (291 cases and 418 non-cases), CSF p-tau in six studies (164 cases and 328 non-cases), CSF p-tau/A β ratio in five studies (140 cases and 293 non-cases) and CSF t-tau/A β ratio in only two studies. Because of variation in assay thresholds, the authors did not estimate summary sensitivity and specificity. Instead, the authors derived estimates of sensitivity at fixed values of specificity from the model fitted to produce a summary receiver operating characteristic (ROC) curve. The authors used a hierarchical summary receiver operating characteristic (HSROC) model that accounted for between study variability through the inclusion of random effects and derived sensitivities with 95% confidence intervals (CI) at median, lower and upper quartile values of the specificities from the included studies.

Index 3 Positron Emitted Tomography (PET)

Cotta Ramusino (2024) performed a systematic review to determine the diagnostic accuracy of molecular imaging markers for detecting mild cognitive impairment (MCI) patients who convert to Alzheimer's disease dementia (ADD) over time. The intention was to update existing reviews up until 2017. A systematic literature search was performed from 1 January 2017 up until 28 February 2022. Studies were included if they had 1) prospective cohorts with a clinical follow-up diagnosis of Alzheimer's disease dementia as a reference standard (delayed verification), 2) sample size of at least 50 patients with MCI, 3) follow-up of at least 3 years, 4) reported on critical outcome measures, e.g., sensitivity, specificity, accuracy, area under the receiver, or operating characteristic curve (ROC or AUC) and 5) used molecular brain imaging techniques (amyloid-, tau-, [18F] FDG-PETs, DaT-SPECT, and cardiac [123I]-MIBG scintigraphy). No studies on tau-PET were eligible for inclusion. Eight studies with 1806 participants evaluated the use of 18F PET with florbetapir (n=7) or flutemetamol (n=1) to detect conversion to ADD. Of the 1806 participants, 549 (30%) developed Alzheimer's dementia. 25 studies with 6803 participants evaluated the use of 18F-FDG PET to detect conversion to ADD. Of the 6803 participants, 2572 (38%) developed Alzheimer's dementia.

Martinez (2017) performed a systematic review and meta-analysis to determine the diagnostic accuracy of 18F PET with florbetapir for detecting mild cognitive impairment (MCI) patients who convert to Alzheimer's disease dementia (ADD) over time. A systematic literature search was performed up until May 2017. Studies were included if they had 1) prospective cohorts with a clinical follow-up diagnosis of Alzheimer's disease dementia as a reference standard (delayed verification), 2) baseline PET documented at or around the time the PET diagnosis was made, 3) sufficient data to construct two by two tables expressing PET results by disease status and 4) used the 18F-florbetapir PET scan. A case control study with a delayed verification design was included, this occurred in the context of a cohort study so is a diagnostic nested case-control study (Doraiswamy, 2014). Two studies with 448 participants evaluated the use of 18F-florbetapir PET to detect conversion to ADD (Doraiswamy 2014, Schreiber 2015). Of the 448 participants, 69 (15,4%) developed Alzheimer's dementia.

Smailagic (2015) performed a systematic review and meta-analysis to determine the diagnostic accuracy of 18F-FDG uptake by brain tissue as measured by PET for detecting mild cognitive impairment (MCI) patients who convert to Alzheimer's disease dementia (ADD) over time. A systematic literature search was performed up until January 2013. Studies were included if they had 1) prospective cohorts with a clinical follow-up diagnosis of Alzheimer's disease dementia as a reference standard (delayed verification), 2) baseline PET documented at or around the time the PET diagnosis was made, 3) sufficient data to construct two by two tables expressing PET results by disease status and 4) used PET to detect 18F-FDFG uptake in the brain. Case control studies with a delayed verification design were included, these occurred in the context of a cohort study so are diagnostic nested case-control studies. 14 studies with 421 participants evaluated the use of 18F-FDG PET to detect conversion to ADD. Of the 421 participants, 150 (36%) developed Alzheimer's dementia. Different brain regions were examined, all studies included the temporo-parietal lobes, 12 also included the posterior cingulate and part of the frontal lobes. Because of between study variation in thresholds and measures of 18F-FDG uptake, the authors did not estimate summary sensitivity and specificity. Instead, the authors derived estimates of sensitivity at fixed values of specificity from the model fitted to produce a summary receiver operating characteristic (ROC) curve. The authors used a hierarchical summary receiver operating characteristic (HSROC) model that accounted for between study variability through the inclusion of random effects and derived sensitivities with 95% confidence intervals (CI) at median values of the specificities from the included studies.

Zhang (2014) performed a systematic review and meta-analysis to determine the diagnostic accuracy of PET with the 11C-labelled Pittsburgh Compound-B (11C-PIB) ligand for detecting mild cognitive impairment (MCI) patients who convert to Alzheimer's disease dementia (ADD) over time. A systematic literature search was performed up until 12 January 2013. Studies were included if they had 1) prospective cohorts with a clinical follow-up diagnosis of Alzheimer's disease dementia as a reference standard (delayed verification with a minimum of 1 year between time of MCI and time of dementia diagnosis), 2) baseline PET documented at or around the time the MCI diagnosis was made, 3) sufficient data to construct two by two tables expressing PET results by disease status and 4) used PET with the 11C-labelled Pittsburgh Compound-B (11C-PIB) ligand. Case control studies with a delayed verification design were included, these occurred in the context of a cohort study so are diagnostic nested case-control studies. Nine studies with 274 participants evaluated the use of PET to detect conversion to ADD. Of the 274 participants, 112 (41%) developed Alzheimer's dementia. Because of between study variation in thresholds and measures of 11C-PIB amyloid retention, the authors did not estimate summary sensitivity and specificity. Instead, the authors derived estimates of sensitivity at fixed values of specificity from the model fitted to produce a summary receiver operating characteristic (ROC) curve. The authors used a hierarchical summary receiver operating characteristic (HSROC) model that accounted for between study variability through the inclusion of random effects and derived sensitivities with 95% confidence intervals (CI) at median, lower and upper quartile values of the specificities from the included studies.

Table 3. Characteristics of included systematic reviews

Systematic review	Participants	Comparison (Index and reference test)	Follow-up	Outcome measures	Comments	Risk of bias (per outcome measure)*
<i>Index-1 MRI</i>						
Lombardi, 2020	33 studies with 3935 participants with MCI in memory clinics or registry data. The median proportion of women was 53% (range 26% to 71%) and the mean age of participants ranged from 63 to 87 years (median 73 years).	<i>Index test (cut-off point):</i> Volume of: - total hippocampus (22 studies, 2209 participants) - medial temporal lobe (7 studies, 1077 participants), - total entorhinal cortex (4 studies, 529 participants), - lateral ventricles (5 studies, 1077 participants), - whole brain (4 studies, 424 participants). Volume measured with either quantitative manual or automated MRI technique. Cut-off values were not reported. <i>Reference test (cut-off</i>	The mean length of clinical follow-up ranged from 1 to 7.6 years (median 2 years).	Sensitivity and specificity was reported for MRI as an add-on test in addition to clinical diagnosis of MCI to improve early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with MCI. In the absence of specified thresholds, the authors used a hierarchical summary ROC curve (HSROC) model to estimate pooled accuracy measures as well as to investigate relative diagnostic odds ratios (DORs) in subgroup analyses (assuming parallel ROC curves in logits).	The authors could not statistically evaluate the volumes of the lateral temporal lobe, amygdala, medial temporal gyrus, or cortical grey matter assessed in small individual studies.	Most studies were of poor methodological quality due to risk of bias for participant selection or the index test, or both.

		<i>point</i>): Clinical follow-up diagnosis of Alzheimer's disease dementia based on NINCDS-ADRDA or DSM criteria after two or three years of follow-up.				
<i>Index-2 CSF</i>						
Ritchie, 2014	14 studies with 1349 participants with MCI in secondary care, community care or mixed setting. Four studies did not report age and gender, in the other 10 studies the proportion of men ranged from 33 to 67% (median 44%) and age ranged from 64 to 75 years (median 70 years).	<i>Index test (cut-off point)</i>: CSF Aβ42 Lack of common thresholds and poor reporting of thresholds. <i>Reference test (cut-off point(s))</i>: Clinical follow-up diagnosis of Alzheimer's disease dementia based on NINCDS-ADRDA or DSM or ICD criteria for Alzheimer's disease dementia.	Four studies only reported maximum time of follow-up ranging from 1- 4 years. In the other 10 studies the mean length of follow-up ranged from 0,5 to 5,2 years (median 1,84 years).	Sensitivity and specificity was reported for CSF Aβ42 as an add-on test in addition to clinical diagnosis of MCI to improve Detection of patients with MCI who would convert to Alzheimer's disease dementia or other forms of dementia over time.	The studies defined their own cut-off points. Thus no overall choice was made and this could be a source for heterogeneity.	Most studies were of poor methodological quality due to risk of bias for participant selection, the index test and/or flow/timing. Patient selection was often poorly reported or there was no consecutive or random enrolment. The threshold used for the index test was not pre-specified and the optimal cut-off level was determined from ROC analyses; therefore, the accuracy of the CSF Aβ biomarkers reported appeared to be overestimated. In terms of flow and timing, not all patients were

						accounted for in the analysis or the time interval between the index test and reference standard was not appropriate (duration of follow-up was shorter than one year).
Ritchie, 2017	11 studies with MCI in secondary care, community care or mixed setting. The proportion of men ranged from 31 to 66% (median 51%) and age ranged from 59 to 75 years (median 70 years).	<i>Index test (cut-off point):</i> - CSF t-tau (7 studies, 291 cases and 418 non-cases) - CSF p-tau (6 studies, 164 cases and 328 non-cases), - CSF t-tau/Aβ ratio (2 studies, 251 participants), - CSF p-tau/Aβratio (5 studies, 140 cases and 293 non-cases). Lack of common thresholds and poor reporting of thresholds. <i>Reference test (cut-off point(s)):</i> Clinical follow-up diagnosis of Alzheimer's disease dementia based on NINCDS-ADRD or	In the majority of studies follow-up was in the range of one to three years. Studies reported time of follow-up differently. Follow-up ranged from 1 to 3 years in one study. In two studies the median length of follow-up was 1,5 to 5,2 years. Mean follow-up as	Sensitivity and specificity was reported for CSF markers as an add-on test in addition to clinical diagnosis of MCI to improve early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with MCI.	The studies defined their own cut-off points. Thus, no overall choice was made and this could be a source for heterogeneity.	Most studies were of poor methodological quality due to risk of bias for participant selection, the index test and/or flow/timing. Patiënten were not consecutively or randomly enrolled or both the sampling procedure and exclusion criteria were not or poorly described. The threshold used for the index test was not pre-specified and the optimal cut-off level was determined from ROC analyses; therefore, the accuracy of the CSF biomarkers reported appeared to be overestimated. In terms of flow and timing, not all patiënten were

		DSM or ICD criteria for Alzheimer's disease dementia.	reported by eight studies ranged from 0,5 to 5,9 years (median 2,3 years).			accounted for in the analysis, the time interval between the index test and reference standard was not appropriate (duration of follow-up was shorter than one year) or reporting for this domain was poor.
<i>Index-3 PET</i>						
Cotta Ramusino, 2024	The authors do not report characteristics such as age and sex.	<i>Index test (cut-off point):</i> - 18F-florbetapir or 18F-flutemetamol amyloid PET (8 studies, 1806 participants). Four studies used semi-quantitative assessment, and the other four studies combined visual and semi-quantitative assessment. - 18F-FDG PET (25 studies, 6803 participants). Assessments were primarily semi-quantitative, although 4 studies combined visual and semi-quantitative assessment.	Follow-up varied between 18 to 120 months but was mostly within the 24 to 70 months range.	Sensitivity and specificity was reported for amyloid PET or 18F-FDG PET as an add-on test in addition to clinical diagnosis of MCI to improve early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with MCI.		For 18F-FDG PET there is a high risk of bias in participant selection. Most studies enrolled participants non-consecutively. Also, four studies used a case–control design and likely tend to overestimate diagnostic accuracy. For amyloid PET there is some risk of bias in the index test, three studies did not report whether the reference standard was interpreted without knowledge of the index test result.

		<i>Reference test (cut-off point):</i> - Pathology (n=1 for FDG-PET, n=0 for amyloid-PET) - Clinical follow-up diagnosis of Alzheimer's disease dementia (n=22 for FDG-PET, n=7 for amyloid-PET). - Biomarker-based diagnosis (n=2 for FDG-PET, n=1 for amyloid-PET).				
Martinez, 2017	Two studies about 18F-florbetapir amyloid PET: 1. 401 participants with a follow-up of 1,6 years and mean age of 72 years (Schreiber, 2015). 2. 47 participants with a follow-up of 3 years, and mean age of 72 years (Doraiswamy, 2014).	<i>Index test (cut-off point):</i> Visual: a) Increased tracer uptake reduced or absent white matter/gray matter contrast in at least one cortical (frontal, parietal, temporal, occipital) region detectable on more than two adjacent scan slices (n = 1) b) Amyloid burden based on successive levels of florbetapir retention	The studies reported data on 401 participants with 1.6 years of follow-up and in 47 participants with three years of follow-up. Sixty-one (15.2%) participants converted at 1.6 years follow-up;	Sensitivity and specificity was reported for 18F-florbetapir PET as an add-on test in addition to clinical diagnosis of MCI to improve early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with MCI.	For Doraiswamy (2014) the manufacturer of the tracer provided financial support for the study and six authors were employees.	Most studies were of poor methodological quality due to unclear reporting and/or risk of bias for participant selection or the reference test, or both.

		from 0 (no amyloid) to 4 (high levels of cortical amyloid). The median of the three visual scores was used to dichotomize participants into Aβ (-) (score, 0 to 1 point) and Aβ (+) (score, 2 to 4 points) (n = 2) Quantitative: SUVR (Standardised Uptake Volume ratio) > 1.11 <i>Reference test (cut-off point):</i> Clinical follow-up diagnosis of Alzheimer's disease dementia based on NINCDS-ADRDA or DSM or ICD criteria for Alzheimer's disease dementia. Although Doraiswamy (2014) did not explicitly state usage of NINCDS-ADRDA criteria, these were used for diagnosis at baseline.	nine (19.1%) participants converted at three years of follow-up.			
Smailagic, 2015	14 studies with MCI	<i>Index test (cut-off</i>	Follow-up	Sensitivity and specificity was	Sensitivity analyses	Very high risk of bias due to

	in university departments, clinics or research centre setting. Five studies with a mean age of less than 70 years. The youngest sample was 55 to 73 years, while the oldest sample was 71 to 86 years. The percentage of participants with positive 18F-FDG PET scans at baseline ranged in the included studies from 10.5% to 74% and the percentage of those participants who converted to Alzheimer's disease dementia over a period of time ranged from 22% to 50%.	<i>point</i>): 12 studies combined visual analysis (qualitative) and rCGMr estimations (quantitative). Four other studies performed qualitative-only analysis. A range of different cut-off values were used. Different brain regions were examined, and different scaling was used. <i>Reference test (cut-off point)</i>: Clinical follow-up diagnosis of Alzheimer's disease dementia based on NINCDS-ADRDA or DSM or ICD criteria for Alzheimer's disease dementia with at least one year delay in the verification of the diagnosis.	varied substantially but was mostly within the 18 to 36 months range.	reported for 18F-florbetapir PET as an add-on test in addition to clinical diagnosis of MCI to improve early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with MCI.	indicated no impact of the interpretation of PET scan (combination of visual inspection and quantitative rCGMr evaluation versus visual interpretation only) and use of a prespecified threshold.	lack of blinding or lack of reporting on the index test or reference test as well as the variation of methods used. 10 studies did not pre-specify the threshold at baseline.
Zhang, 2014	Nine studies with 274 participants	<i>Index test (cut-off point)</i>:	Follow-up varied	Sensitivity and specificity was reported for 11C- PIB-PET scan as	The studies varied markedly in how the	Very high risk of bias due to lack of blinding or lack of

	(sample sizes ranged from 15 to 67 per study) with MCI in secondary care (n=6), tertiary care (n=1), mixed (n=1) or unclear (n=1) setting. Mean age ranged from 64 years to 73 years, with four studies reporting a mean age of over 70 years and the other five studies a mean age of below 70 years. Gender and other patient characteristics such as APOE ε4 carriers and years of education were poorly reported.	The studies varied markedly in how the PIB scans were done and interpreted. Different analytic approaches were used from quantitative binding potentials (BPs) or distribution volume ratios (DVRs) using invasive arterial sampling to semi-quantitative standardized uptake value ratios (SUVr). Of the nine included studies: - two did not report the threshold used and the seven others used seven different thresholds. - Six different measures for PIB retention and six different ROIs were used. - Timing of the scans and data acquisition (dynamic versus static) also varied greatly.	substantially but was mostly within the 18 to 36 months range.	an add-on test in addition to clinical diagnosis of MCI to improve early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with MCI.	PIB scans were done and interpreted. Sensitivity analyses were performed to evaluate the influence of reference standard (excluding the one study with unclear reference standard) and without pre-set thresholds (one study). There was no impact on the authors' findings.	reporting on the index test or reference test as well as substantial variation in methods used.
--	--	---	---	--	--	--

		<i>Reference test (cut-off point):</i> Clinical follow-up diagnosis of Alzheimer's disease dementia based on NINCDS-ADRDA or DSM or ICD criteria for Alzheimer's disease dementia.				
--	--	---	--	--	--	--

*For further details, see risk of bias table in the appendix

Results

Index 1 Magnetic Resonance Imaging (MRI)

2.1 Total hippocampal volume

2.1.1 Specificity and sensitivity

The systematic review and meta-analysis of **Lombardi (2020)** included 22 studies with 2209 participants to assess the accuracy of total hippocampus volume measured by MRI to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes. Of the 2209 participants, 687 were diagnosed with ADD. Individual study estimates of sensitivity were between 28% and 100% while the specificities were between 43% and 94%. Results are shown in Figure 1.

2.1.2 Positive predictive value

Lombardi (2020) did not report on the outcome positive predictive value.

2.1.3 Negative predictive value

Lombardi (2020) did not report on the outcome negative predictive value.

2.1.4 Positive likelihood ratio

Lombardi (2020) reported a positive likelihood ratio of 2.53 (95% CI 2.09 to 3.06).

2.1.5 Negative likelihood ratio

Lombardi (2020) reported a negative likelihood ratio of 0.38 (95% CI 0.29 to 0.50).

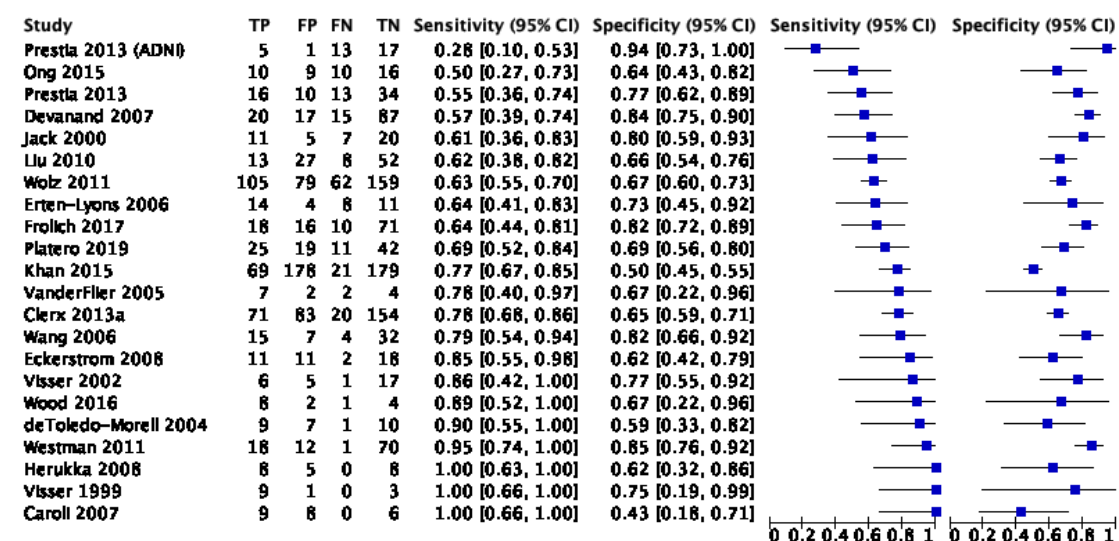


Figure 1. Forest plot of total hippocampal volume measured by structural MRI for early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment (Lombardi 2020). Plot shows study-specific estimates of sensitivity and specificity (squares) with 95% confidence interval (black line) and study. Studies are ordered according to the estimates of sensitivity. TP: true positive; FP: false positive; FN: false negative; TN: true negative.

2.2 Atrophy medial temporal lobe

2.2.1 Specificity and sensitivity

The systematic review and meta-analysis of **Lombardi (2020)** included seven studies with 1077 participants to assess the accuracy of medial temporal lobe volume measured by MRI to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes. Of the 1077 participants, 330 were diagnosed with ADD. Individual study estimates of sensitivity were between 40% and 86% while the specificities were between 44% and 85%. Results are shown in Figure 2.

2.2.2 Positive predictive value

Lombardi (2020) did not report on the outcome positive predictive value.

2.2.3 Negative predictive value

Lombardi (2020) did not report on the outcome negative predictive value.

2.2.4 Positive likelihood ratio

Lombardi (2020) reported a positive likelihood ratio of 1.81 (95% CI 1.41 to 2.32).

2.2.5 Negative likelihood ratio

Lombardi (2020) reported a negative likelihood ratio of 0.56 (95% CI 0.46 to 0.67).

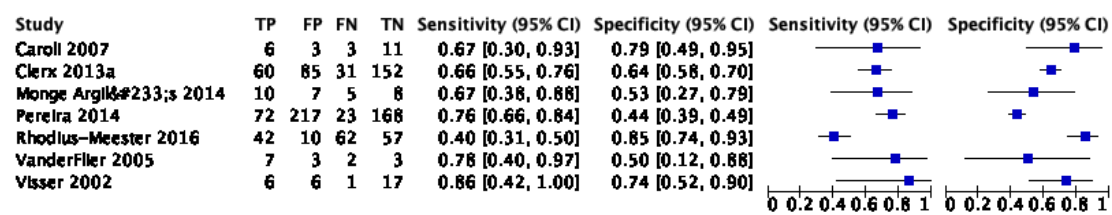


Figure 2. Forest plot of medial temporal lobe volume measured by structural MRI for early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment (Lombardi 2020). Plot shows study-specific estimates of sensitivity and specificity (squares) with 95% confidence interval (black line) and study. TP: true positive; FP: false positive; FN: false negative; TN: true negative.

2.3 Lateral ventricles volume

2.3.1 Specificity and sensitivity

The systematic review and meta-analysis of Lombardi (2020) included five studies with 1077 participants to assess the accuracy of MRI t-tau to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes. Of the 1077 participants, 371 were diagnosed with ADD.

Individual study estimates of sensitivity were between 51% and 75% while the specificities were between 47% and 73%. Results are shown in Figure 3.

2.3.2 Positive predictive value

Lombardi (2020) did not report on the outcome positive predictive value.

2.3.3 Negative predictive value

Lombardi (2020) did not report on the outcome negative predictive value.

2.3.4 Positive likelihood ratio

Lombardi (2020) reported a positive likelihood ratio of 1.61 (95% CI 1.39 to 1.87).

2.3.5 Negative likelihood ratio

Lombardi (2020) reported a negative likelihood ratio of 0.66 (95% CI 0.57 to 0.78).

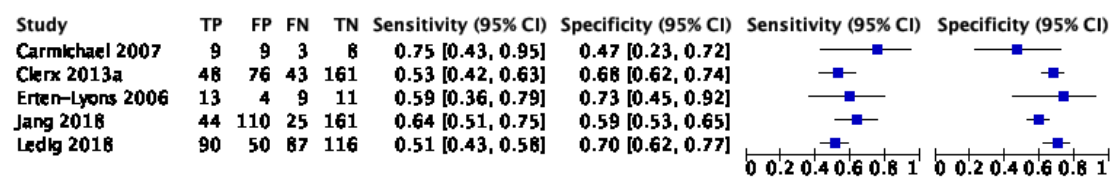


Figure 3. Forest plot of lateral ventricles volume measured by structural MRI for early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment (Lombardi 2020). Plot

shows study-specific estimates of sensitivity and specificity (squares) with 95% confidence interval (black line) and study. TP: true positive; FP: false positive; FN: false negative; TN: true negative.

2.4 Total entorhinal cortex volume

2.4.1 Specificity and sensitivity

The systematic review and meta-analysis of Lombardi (2020) included four studies with 529 participants to assess the accuracy of total entorhinal cortex volume measured by MRI to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes. Of the 529 participants, 229 were diagnosed with ADD. Individual study estimates of sensitivity were between 50% and 88% while the specificities were between 60% and 100%. Results are shown in Figure 4.

2.4.2 Positive predictive value

Lombardi (2020) did not report on the outcome positive predictive value.

2.4.3 Negative predictive value

Lombardi (2020) did not report on the outcome negative predictive value.

2.4.4 Positive likelihood ratio

Lombardi (2020) did not report a positive likelihood ratio. Meta-analyses were not conducted due to sparse and heterogeneous data

2.4.5 Negative likelihood ratio

Lombardi (2020) did not report a negative likelihood ratio. Meta-analyses were not conducted due to sparse and heterogeneous data.

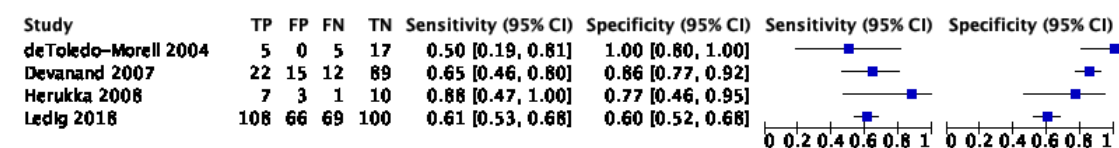


Figure 4. Forest plot of total entorhinal cortex volume measured by structural MRI for early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment (Lombardi 2020). Plot shows study-specific estimates of sensitivity and specificity (squares) with 95% confidence interval (black line) and study. TP: true positive; FP: false positive; FN: false negative; TN: true negative.

2.5 Whole brain volume

2.5.1 Specificity and sensitivity

The systematic review and meta-analysis of Lombardi (2020) included four studies with 424 participants to assess the accuracy of whole brain volume measured by MRI to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes. Of the 424 participants, 220 were diagnosed with ADD. Individual study estimates of sensitivity were between 33% and 92% while the specificities were between 41% and 100%. Results are shown in Figure 5.

2.5.2 Positive predictive value

Lombardi (2020) did not report on the outcome positive predictive value.

2.5.3 Negative predictive value

Lombardi (2020) did not report on the outcome negative predictive value.

2.5.4 Positive likelihood ratio

Lombardi (2020) did not report a positive likelihood ratio. Meta-analyses were not conducted due to sparse and heterogeneous data

2.5.5 Negative likelihood ratio

Lombardi (2020) did not report a negative likelihood ratio. Meta-analyses were not conducted due to sparse and heterogeneous data.

5

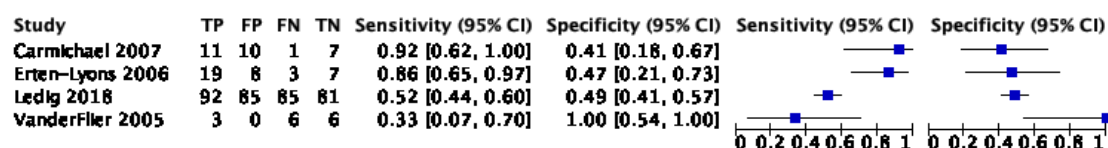


Figure 5. Forest plot of total entorhinal cortex volume measured by structural MRI for early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment (Lombardi 2020).

Plot shows study-specific estimates of sensitivity and specificity (squares) with 95% confidence interval (black line) and study. TP: true positive; FP: false positive; FN: false negative; TN: true negative.

10

Index 2 Cerebrospinal fluid (CSF)

2.1 Amyloid β 42

2.1.1 Specificity and sensitivity

The systematic review and meta-analysis of **Ritchie (2014)** included fourteen studies with 1349 participants to assess the accuracy of CSF amyloid β 42 to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes. Of the 1349 participants, 436 were diagnosed with ADD. Individual study estimates of sensitivity were between 36% and 100% while the specificities were between 29% and 91%. Results are shown in Figure 6.

20

2.1.2 Positive predictive value

Ritchie (2014) did not report on the outcome positive predictive value.

2.1.3 Negative predictive value

Ritchie (2014) did not report on the outcome negative predictive value.

25

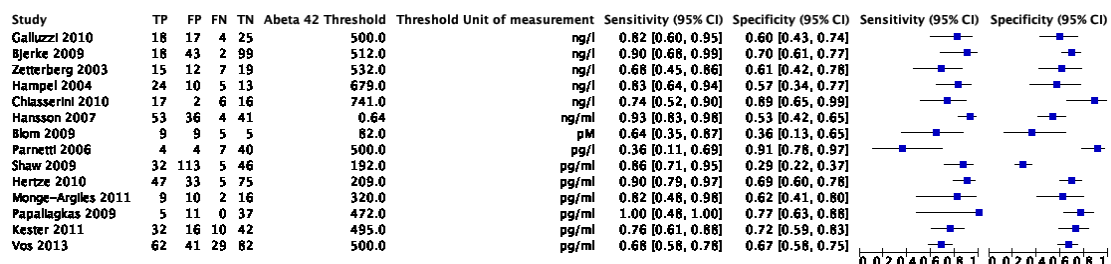


Figure 6. Forest plot of CSF amyloid β 42 for early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment (Ritchie 2014). Plot shows study-specific estimates of sensitivity and specificity (squares) with 95% confidence interval (black line) and study. TP: true positive; FP: false positive; FN: false negative; TN: true negative.

30

2.2. Total-tau (CSF t-tau)

2.2.1 Specificity and sensitivity

The systematic review and meta-analysis of **Ritchie (2017)** included seven studies with 709 participants to assess the accuracy of CSF t-tau to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes. Of the 709 participants, 291 were diagnosed with ADD. Individual study estimates of sensitivity were between 51% and 95% while the specificities were between 48% and 88%. Results are shown in Figure 7.

40

2.2.2 Positive predictive value

Ritchie (2017) did not report on the outcome positive predictive value.

2.2.3 Negative predictive value

Ritchie (2017) did not report on the outcome negative predictive value.

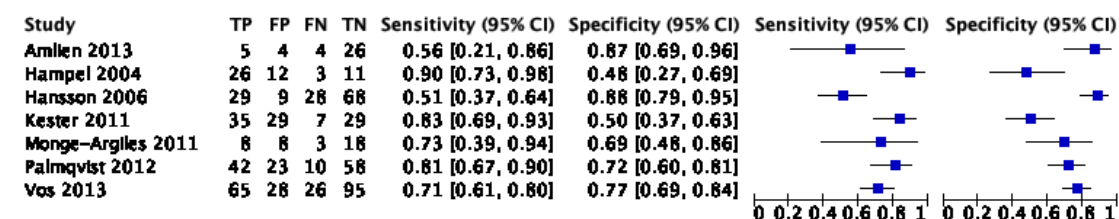


Figure 7. Forest plot of CSF t-tau for early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment (Ritchie 2017). Plot shows study-specific estimates of sensitivity and specificity (squares) with 95% confidence interval (black line) and study. TP: true positive; FP: false positive; FN: false negative; TN: true negative; CI = confidence interval.

2.3. Phosphorylated tau (CSF p-tau)

2.3.1 Specificity and sensitivity

The systematic review and meta-analysis of Ritchie (2017) included six studies with 492 participants to assess the accuracy of CSF p-tau to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes. Of the 492 participants, 164 were diagnosed with ADD. Individual study estimates of sensitivity were between 40% and 100% while the specificities were between 22% and 86%. Results are shown in Figure 8.

2.3.2 Positive predictive value

Ritchie (2017) did not report on the outcome positive predictive value.

2.3.3 Negative predictive value

Ritchie (2017) did not report on the outcome negative predictive value.

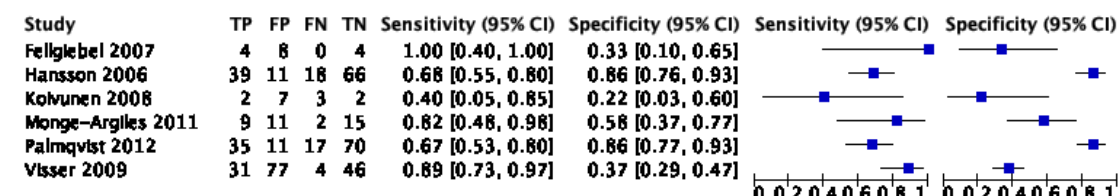


Figure 8. Forest plot of CSF p-tau for early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment (Ritchie, 2017). Plot shows study-specific estimates of sensitivity and specificity (squares) with 95% confidence interval (black line) and study. TP: true positive; FP: false positive; FN: false negative; TN: true negative; CI = confidence interval.

2.4. CSF t-tau/Aβ ratio

The systematic review and meta-analysis of Ritchie (2017) included two studies with 251 participants to assess the accuracy of CSF t-tau/Aβ to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes. Of the 251 participants, 102 were diagnosed with ADD. One study (n=37) reported a sensitivity of 91% and a specificity of 50% based on TP = 10, FP = 13, FN = 1, TN = 13. The other study (n=214) reported a sensitivity of 96% and a specificity of 51% based on TP = 87, FP = 60, FN = 4, TN = 63.

2.5. CSF p-tau/Aβ ratio

2.5.1 Specificity and sensitivity

The systematic review and meta-analysis of **Ritchie (2017)** included five studies with 433 participants to assess the accuracy of CSF p-tau/A β to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes. Of the 433 participants, 140 were diagnosed with ADD. Individual study estimates of sensitivity were between 80% and 96% while the specificities were between 33% and 95%. Results are shown in Figure 9.

2.5.2 Positive predictive value

Ritchie (2017) did not report on the outcome positive predictive value.

2.5.3 Negative predictive value

Ritchie (2017) did not report on the outcome negative predictive value.

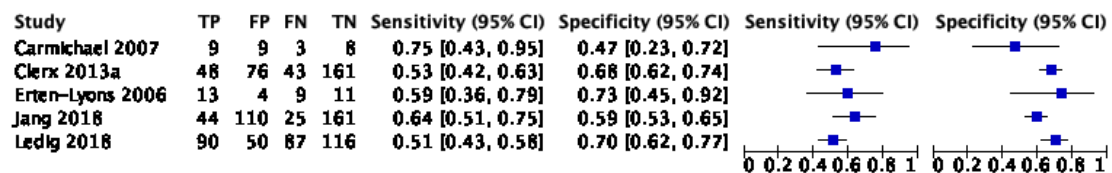


Figure 9. Forest plot of CSF p-tau/ A β ratio for early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment (Ritchie 2017). Plot shows study-specific estimates of sensitivity and specificity (squares) with 95% confidence interval (black line) and study. TP: true positive; FP: false positive; FN: false negative; TN: true negative; CI = confidence interval.

2.6. Neurofilament light

None of the included studies (Ritchie 2014, Ritchie 2017) reported on the diagnostic accuracy (specificity, sensitivity, positive predictive value or negative predictive value) of neurofilament light.

Index 3 Positron Emitted Tomography (PET)

3.1 Amyloid 11C-PIB-PET

3.1.1 Specificity and sensitivity

The systematic review and meta-analysis of **Zhang (2014)** included nine studies with 274 participants to assess the accuracy of 11C-PIB-PET to detect conversion from MCI to ADD compared. Of the 274 participants, 112 were diagnosed with Alzheimer's dementia. Individual study estimates of sensitivity were between 83% and 100% while the specificities were between 46% and 88%. Results are shown in Figure 10.

3.1.2 Positive predictive value

Zhang (2014) did not report on the outcome positive predictive value.

3.1.3 Negative predictive value

Zhang (2014) did not report on the outcome negative predictive value.

3.1.4 Positive likelihood ratio

Zhang (2014) did not report on the outcome positive likelihood ratio.

3.1.5 Negative likelihood ratio

Zhang (2014) did not report on the outcome negative likelihood ratio.

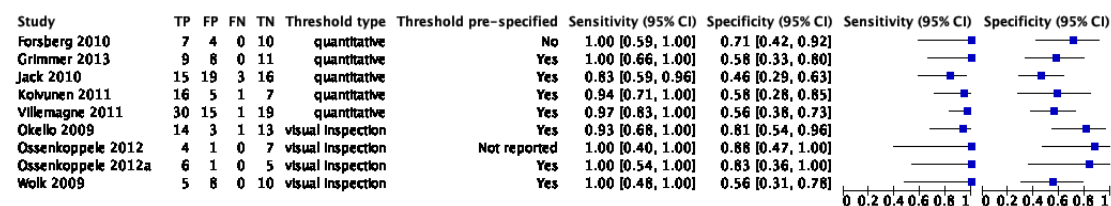


Figure 10. Forest plot of 11C-PIB-PET for early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment (Zhang 2014). Plot shows study-specific estimates of sensitivity and specificity (squares) with 95% confidence interval (black line) and study. TP: true positive; FP: false positive; FN: false negative; TN: true negative; CI = confidence interval.

3.2 Amyloid 18F-florbetapir

3.2.1 Specificity and sensitivity

The systematic review and meta-analysis of **Martinez (2017)** included two studies with 448 participants to assess the accuracy of 18F-florbetapir PET to detect conversion from MCI to ADD compared. Of the 448 participants, 69 were diagnosed with Alzheimer's dementia. One study (n = 401) examined follow-up between one to less than two years and reported a sensitivity of 89% (95% CI 78 to 95) and a specificity of 58% (95% CI 53 to 64) by visual assessment, and a sensitivity of 87% (95% CI 76 to 94) and a specificity of 51% (95% CI 45 to 56) by quantitative assessment by the standardised uptake value ratio (SUVR). The other study (n=47) examined follow-up between two years to less than four years and reported a sensitivity of 67% (95% CI 30 to 93) and a specificity of 71% (95% CI 54 to 85) by visual assessment.

The systematic review of **Cotta Ramusino (2024)** included 8 studies with 1806 participants to assess the accuracy of 8F-florbetapir PET to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes. Of the 1806 participants, 549 (30%) developed Alzheimer's dementia. Individual study estimates of sensitivity were between 0,64 and 0,94 while the specificities were between 0,48 and 0,93.

Results are shown in table 4.

3.2.2 Positive predictive value

Martinez (2017) and **Cotta Ramusino (2024)** did not report on the outcome positive predictive value.

3.2.3 Negative predictive value

Martinez (2017) and **Cotta Ramusino (2024)** did not report on the outcome negative predictive value.

3.2.4 Positive likelihood ratio

Martinez (2017) and **Cotta Ramusino (2024)** did not report on the outcome positive likelihood ratio.

3.2.5 Negative likelihood ratio

Martinez (2017) and **Cotta Ramusino (2024)** did not report on the outcome negative likelihood ratio.

Table 4. Sensitivity and specificity of 18F-florbetapir PET for early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment (Martinez 2017, Cotta Ramusino 2024).

Review	Study	N	Sensitivity (95% confidence interval)*	Specificity (95% confidence interval)*
Cotta Ramusino,	Wolk, 2018	224	0,64 (0,53-0,75)	0,69 (0,60 - 0,76)
	Choi, 2018	171	0,86	0,75

2024	Bouallègue, 2018	289	0,76	0,71
	Blazhenets, 2020	319	0,94 (0,80-0,99)	0,48 (0,39-0,57)
	Bouallegue, 2017	209	pontine SUVr 0,83, cerebellar SUVr 0,84, composite SUVr 0.88	pontine SUVr 0,82, cerebellar SUVr 0,81, composite SUVr 0,81
	Beyer, 2020	396	visual read 0,79; CBL reference 0,79; BST reference 0,79; WM reference: 0,79	visual read 0,74; CBL reference 0,72; BST reference: 0,74; WM reference: 0,77
	Gupta, 2020	61	ROI: 1,00, VOI: 0,90	ROI: 0,86, VOI: 0,93
	Popescu, 2020	206	0,67	0,67
Martinez, 2017	Schreiber, 2015	401	Visual: 0,89 (0,78-0,95) Quantitative: 0,87 (0,76-0,94)	Visual: 0,58 (0,53-0,64) Quantitative: 0,51 (0,45-0,56)
	Doraiswamy, 2014	47	0,67 (0,30-0,93)	0,71 (0,54-0,85)

*Some studies used multiple methods to assess the PET scan and thus establish the diagnosis. When applicable this is indicated by giving the name of the method used.

3.3 Glucose metabolism ([18F]FDG-PET)

3.3.1 Specificity and sensitivity

The systematic review and meta-analysis of **Smailagic (2015)** included 14 studies with 421 participants to assess the accuracy of [18F]FDG-PET to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes. Of the 421 participants, 150 were diagnosed with ADD. Individual study estimates of sensitivity were between 0,25 and 1,00 while the specificities were between 0,15 and 1,00.

The systematic review of **Cotta Ramusino (2024)** included 25 studies with 6803 participants to assess the accuracy of 18F-FDG PET to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes. Of the 6803 participants, 2572 (38%) developed Alzheimer's dementia. Individual study estimates of sensitivity were between 0,25 and 1,00 while the specificities were between 0,15 and 1,00. Results are shown in table 5.

3.3.2 Positive predictive value

Neither **Smailagic (2015)** or **Cotta Ramusino (2024)** reported on the outcome positive predictive value.

3.3.3 Negative predictive value

Neither **Smailagic (2015)** or **Cotta Ramusino (2024)** reported on the outcome negative predictive value.

Table 5. Sensitivity and specificity of [18F]FDG-PET for early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment (Smailagic 2015, Cotta Ramusino 2024).

Review	Study	N	Sensitivity (95% confidence interval)*	Specificity (95% confidence interval)*
Cotta Ramusino, 2024	Liu, 2017	234	0,57	0,82
	Pagani, 2017	122	0,83 (0,77-0,89)	0,85 (0,72-0,98)
	Meles, 2017	122	0,84	0,67
	Pagani, 2017	122	0,87 (0,81-0,94)	0,93 (0,83-1,00)
	Katako, 2018	366	SVM-ISDA 0,87; SVM SMO 0,63	SVM-ISDA 0,60; SVM SMO 0,90
	Iaccarino, 2019	259	0,77	0,65
	Teng, 2020	79	0,88 (0,72-0,97)	0,87 (0,74-0,95)
	Huang, 2019	767	0,68	0,84
	Yee, 2020	637	0,74(0,70-0,78)	0,75 (0,72-0,78)
	Tripathi, 2019	87	0,87 (0,66-0,97)	0,94 (0,85-0,98)

	Blum, 2019	220	0,83(0,77-0,89)	0,88 (0,77-0,94)
	Lu, 2018	521	0,81 (0,73-0,88)	0,83 (0,79-0,86)
	Choi, 2018	171	0,71	0,79
	Bouallègue, 2018	289	0,71	0,66
	Santangelo, 2020	77	0,43(0,26-0,61)	0,93(0,81-0,99)
	Yoshitaka, 2018	114	PALZ 0,70; 3D-SSP 0,94	PALZ 0,90; 3D-SSP 0,53
	Pan, 2021	526	Voxel-wise: 0,55; ROI-wise: 0,56; 2D CNN: 0,52; 3D CNN: 0,59; MiSePyNet: 0,72	Voxel-wise 0,84; ROI-wise: 0,84; 2D CNN: 0,85; 3D CNN: 0,88; MiSePyNet: 0,88
	Wang, 2020	420	SVM-ROI uptake:0,82 ± 0,02 SVM-MCI pattern:0,84 ± 0,05 SVM-Connectome:0,88 ± 0,03 LR model-ROI uptake:0,81 ± 0,06 LR model-MCI pattern:0,82 ± 0,02 LR model-Connectome:0,81 ± 0,03 Random forest-ROI uptake:0,81 ± 0,04 Random forest-MCI pattern:0,85 ± 0,03 Random forest-Connectome:0,88 ± 0,03	SVM-ROI uptake:0,67 ± 0,03 SVM-MCI pattern:0,67 ± 0,06 SVM-Connectome:0,81 ± 0,04 LR model-ROI uptake:0,61 ± 0,05 LR model-MCI pattern:0,67 ± 0,06 LR model-Connectome:0,84 ± 0,07 Random forest-ROI uptake:0,59 ± 0,06 Random forest-MCI pattern:0,61 ± 0,09 Random forest-Connectome:0,63 ± 0,07
	Zhou, 2021	355	AlexNet=0,73 ± 0,03 ZF-Net=0,71 ± 0,03 InceptionV3=0,69 ± 0,06 ResNet18=0,69 ± 0,04 Xception=0,71 ± 0,04 SUVR method= 0,68 ± 0,00	AlexNet=0,75 ± 0,04 ZF-Net=0,77 ± 0,04 InceptionV3=0,77 ± 0,07 ResNet18=0,67 ± 0,03 Xception=0,69 ± 0,05 SUVR method= 0,68 ± 2,41
	Tondo, 2021	142	0,90 (0,79-0,96)	0,89 (0,80-0,95)
Smailagic, 2015	Gupta, 2020	61	ROI: 0,87, VOI: 0,86	ROI: 0,87, VOI: 0,80
	Anchisi 2005	48	0,93 [0,66, 1,00]	0,82 [0,65, 0,93]
	Arnaiz 2001	20	0,67 [0,30, 0,93]	0,82 [0,48, 0,98]
	Berent 1999	20	0,70 [0,35, 0,93]	0,70 [0,35, 0,93]
	Chetelat 2003	17	1,00 [0,59, 1,00]	1,00 [0,69, 1,00]
	Clerici 2009	26	0,92 [0,64, 1,00]	0,15 [0,02, 0,45]
	Drzezga 2005	30	0,92 [0,62, 1,00]	0,89 [0,65, 0,99]
	Fellgiebel 2007	16	1,00 [0,40, 1,00]	0,75 [0,43, 0,95]
	Galluzzi 2010	38	0,79 [0,49, 0,95]	0,29 [0,13, 0,51]
	Herholz 2011	94	0,57 [0,37, 0,75]	0,67 [0,54, 0,78]
	Mosconi 2004	37	0,38 [0,09, 0,76]	0,97 [0,82, 1,00]
	Nobili 2008	33	0,82 [0,48, 0,98]	0,91 [0,71, 0,99]
	Ossenkoppele 2012a	12	0,75 [0,19, 0,99]	0,88 [0,47, 1,00]
	Ossenkoppele 2012b	12	0,83 [0,36, 1,00]	1,00 [0,54, 1,00]
	Pardo 2010	18	0,25 [0,03, 0,65]	0,60 [0,26, 0,88]

*Some studies used multiple methods to assess the PET scan and thus establish the diagnosis. When applicable this is indicated by giving the name of the method used.

Summary of Findings

Summary of Findings table index-1: Magnetic Resonance Imaging (MRI) markers for predicting progression from MCI to Alzheimer dementia

Population: Patiënten with Mild Cognitive Impairment (MCI)

Intervention: MRI

5 Comparator: No marker

Reference: Pathological anatomical (PA) diagnosis or the clinical consensus diagnosis of dementia or diagnostic criteria based on DSM IV or NINCDS-ADRDA with an average minimum follow-up duration of 2 years.

Outcome	Study results and measurements	Effect estimates*	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
<i>Total hippocampus</i>				
Specificity (critical)	The systematic review and meta-analysis of Lombardi (2020) included 22 studies with 2209 participants to assess the accuracy of total hippocampus volume measured by MRI to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes. Of the 2209 participants, 687 were diagnosed with ADD.	0,71 (95% CI 0,65 to 0,77)	Low Due to serious risk of bias, due to serious inconsistency ^{1,3}	Total hippocampus volume measured by MRI may not be of added value in accurately diagnosing ADD in patiënten suspected of having dementia. (Lombardi, 2020)
Sensitivity (important)		0,73 (95% CI 0,64 to 0,80)	Low Due to serious risk of bias, due to serious inconsistency ^{1,3}	
Positive likelihood ratio (important)		2,53 (95% CI 2,09 to 3,06)	Low Due to serious risk of bias, due to serious inconsistency ^{1,3}	
Negative likelihood ratio (important)		0,38 (95% CI 0,29 to 0,50).	Low Due to serious risk of bias, due to serious inconsistency ^{1,3}	
Positive predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the positive predictive value of total hippocampus volume measured by MRI to diagnose Alzheimer disease in patiënten with MCI.
Negative predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the negative predictive value of MRI total hippocampus volume measured by MRI to diagnose Alzheimer disease in patiënten with MCI.

<i>Medial temporal lobe volume</i>				
Specificity (critical)	The systematic review and meta-analysis of Lombardi (2020) included seven studies with 1077 participants to assess the accuracy of medial temporal lobe volume measured by MRI to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes. Of the 1077 participants, 330 were diagnosed with ADD.	0,65 (95% CI 0,51 to 0,76)	Low Due to serious risk of bias, due to serious imprecision ^{1,2}	Medial temporal lobe volume measured by MRI may not be of added value in accurately diagnosing ADD in patiënts suspected of having dementia. (Lombardi, 2020)
Sensitivity (important)		0,64 (95% CI 0,53 to 0,73)	Low Due to serious risk of bias, due to serious imprecision ^{1,2}	
Positive likelihood ratio (important)		1,81 (95% CI 1,41 to 2,32)	Low Due to serious risk of bias, due to serious imprecision ^{1,2}	
Negative likelihood ratio (important)		0,56 (95% CI 0,46 to 0,67)	Low Due to serious risk of bias, due to serious imprecision ^{1,2}	
Positive predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the positive predictive value of Medial temporal lobe volume measured by MRI to diagnose Alzheimer disease in patiënts with MCI.
Negative predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the negative predictive value of Medial temporal lobe volume measured by MRI to diagnose Alzheimer disease in patiënts with MCI.
<i>Total entorhinal cortex volume</i>				
Specificity (critical)	The systematic review and meta-analysis of Lombardi (2020) included four studies with 529 participants to assess the accuracy of total entorhinal cortex volume measured by MRI to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes. Of the 529 participants, 229 were diagnosed with ADD.	Meta-analyses not conducted due to sparse and heterogeneous data. Range: 0,60 to 1,00,	Very low Due to serious risk of bias, due to serious inconsistency ¹⁻³	The evidence is very uncertain about whether total entorhinal cortex volume measured by MRI is accurate in diagnosing ADD in patiënts suspected of having dementia. (Lombardi, 2020)
Sensitivity (important)		Meta-analyses not conducted due to sparse and heterogeneous data. Range: 0,50 to 0,88.	Very low Due to serious risk of bias, due to serious inconsistency ¹⁻³	
Positive likelihood ratio (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the positive likelihood ratio of total entorhinal cortex volume measured by MRI to

				diagnose Alzheimer disease in patiënts with MCI.
Negative likelihood ratio (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the negative likelihood ratio of total entorhinal cortex volume measured by MRI to diagnose Alzheimer disease in patiënts with MCI.
Positive predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the positive predictive value of total entorhinal cortex volume measured by MRI to diagnose Alzheimer disease in patiënts with MCI.
Negative predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the negative predictive value of total entorhinal cortex volume measured by MRI to diagnose Alzheimer disease in patiënts with MCI.
<i>Lateral ventricles volume</i>				
Specificity (critical)	The systematic review and meta-analysis of Lombardi (2020) included five studies with 1077 participants to assess the accuracy of MRI t-tau to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes. Of the 1077 participants, 371 were diagnosed with ADD.	0,64 (95% CI 0,59 to 0,70)	Low Due to serious risk of bias, due to serious imprecision ^{1,2}	Lateral ventricles volume measured by MRI may not be of added value in accurately diagnosing ADD in patiënts suspected of having dementia. (Lombardi, 2020)
Sensitivity (important)		0,57 (95% CI 0,49 to 0,65)	Low Due to serious risk of bias, due to serious imprecision ^{1,2}	
Positive likelihood ratio (important)		1,61 (95% CI 1,39 to 1,87)	Low Due to serious risk of bias, due to serious imprecision ^{1,2}	
Negative likelihood ratio (important)		0,66 (95% CI 0,57 to 0,78)	Low Due to serious risk of bias, due to serious imprecision ^{1,2}	
Positive predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the positive predictive value of lateral ventricles volume measured by MRI to diagnose Alzheimer disease in patiënts with MCI.

Negative predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the negative predictive value of lateral ventricles volume measured by MRI to diagnose Alzheimer disease in patients with MCI.
<i>Whole brain volume</i>				
Specificity (critical)	The systematic review and meta-analysis of Lombardi (2020) included four studies with 424 participants to assess the accuracy of whole brain volume measured by MRI to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes. Of the 424 participants, 220 were diagnosed with ADD.	Meta-analyses not conducted due to sparse and heterogeneous data. Range: 0,41 to 1,00	Very low Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency ^{1,3}	The evidence is very uncertain about whether whole brain volume measured by MRI is accurate in diagnosing ADD in patients suspected of having dementia. (Lombardi, 2020)
Sensitivity (important)		Meta-analyses not conducted due to sparse and heterogeneous data. Range: 0,33 to 0,92	Very low Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency ^{1,3}	
Positive predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the positive predictive value of whole brain volume measured by MRI to diagnose Alzheimer disease in patients with MCI.
Negative predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the negative predictive value of whole brain volume measured by MRI to diagnose Alzheimer disease in patients with MCI.
Positive likelihood ratio (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the positive likelihood ratio of whole brain volume measured by MRI to diagnose Alzheimer disease in patients with MCI.
Negative likelihood ratio (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the negative likelihood ratio of whole brain volume measured by MRI to diagnose Alzheimer disease in patients with MCI.

* Summary estimates are based on the summary operating point from a hierarchical summary ROC curve (HSROC) model. CI = confidence interval.

1. **Risk of bias: serious.** Due to lack of blinding, participant selection (registry data) or lack of reporting on the index test (unclear pre-specified definition for a 'positive' result).
2. **Imprecision: serious.** Wide 95% confidence intervals.
3. **Inconsistency: serious.** Due to sparse and inconsistent data.

Summary of Findings table index-2: Cerebrospinal fluid (CSF) markers for predicting progression from MCI to Alzheimer dementia

Population: Patiënten with Mild Cognitive Impairment (MCI)

Intervention: CSF markers (amyloid β 1-42, total-tau (t-tau), phosphorylated-tau181 (p-tau), ratio t-tau/a β , ratio p-tau/a β , neurofilament light)

Comparator: No CSF marker

5 Reference: Pathological anatomical (PA) diagnosis or the clinical consensus diagnosis of dementia or diagnostic criteria based on DSM IV or NINCDS-ADRDA with an average minimum follow-up duration of 2 years.

Outcome	Study results and measurements	Effect estimates*	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
<i>Amyloidβ42</i>				
Specificity (critical)	The systematic review and meta-analysis of Ritchie (2014) included fourteen studies with 1349 participants to assess the accuracy of CSF amyloid β 42 to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes. Of the 1349 participants, 436 were diagnosed with ADD.	The sensitivities were between 0,36 and 1,00 while the specificities were between 0,29 and 0,91. No summary measures were calculated due to variation in thresholds and measures. To illustrate potential strengths and weaknesses of CSF amyloid β 42, sensitivity of 0,81 (95% CI 0,72 to 0,87) was estimated from an HSROC curve at the included study median specificity of 0,64. This equated to a positive likelihood ratio of 2,22 (95% CI 2,00 to 2,47), and a negative likelihood ratio of 0,31 (95% CI 0,21 to 0,48).	Very low Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency ^{1,2}	The evidence is very uncertain about whether CSF amyloid β 42 is accurate in diagnosing ADD in patients suspected of having dementia. (Ritchie, 2014)
Sensitivity (important)			Very low Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency ^{1,2}	
Positive likelihood ratio (important)			Very low Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency ^{1,2}	
Negative likelihood ratio (important)			Very low Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency ^{1,2}	
Positive predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the positive predictive value of CSF amyloid β 42 to diagnose Alzheimer disease in patients with MCI.
Negative predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the negative predictive value of CSF amyloid β 42 to diagnose Alzheimer disease in patients with MCI.
<i>Total-tau (t-tau)</i>				
Specificity (critical)	The systematic review and meta-analysis of Ritchie (2017) included seven studies with 709 participants to	The sensitivities were between 0,51 and 0,95 while the specificities were between 0,48 and 0,88. No summary measures were calculated due to variation in thresholds	Very low Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency ^{1,2}	The evidence is very uncertain about whether CSF t-tau is accurate in diagnosing ADD in patients suspected of having

Sensitivity (important)	assess the accuracy of CSF t-tau to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes. Of the 709 participants, 291 were diagnosed with ADD.	and measures. To illustrate potential strengths and weaknesses of CSF t-tau, sensitivity of 0,77 (95% CI 0,67 to 0,85) was estimated from an HSROC curve at the included study median specificity of 0,72. This equated to a positive likelihood ratio of 2,72 (95% CI 2,43 to 3,04), and a negative likelihood ratio of 0,32 (95% CI 0,22 to 0,47).	Very low Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency ^{1,2}	dementia. (Ritchie, 2017)
Positive likelihood ratio (important)			Very low Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency ^{1,2}	
Negative likelihood ratio (important)			Very low Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency ^{1,2}	
Positive predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the positive predictive value of CSF t-tau to diagnose Alzheimer disease in patients with MCI.
Negative predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the negative predictive value of CSF t-tau to diagnose Alzheimer disease in patients with MCI.
<i>Phosphorylated-tau (p-tau)</i>				
Specificity (critical)	The systematic review and meta-analysis of Ritchie (2017) included six studies with 492 participants to assess the accuracy of CSF p-tau to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes. Of the 492 participants, 164 were diagnosed with ADD.	The sensitivities were between 0,40 and 1,00 while the specificities were between 0,22 and 0,86. No summary measures were calculated due to variation in thresholds and measures. To illustrate potential strengths and weaknesses of CSF t-tau, sensitivity of 0,81 (95% CI 0,64 to 0,92) was estimated from an HSROC curve at the included study median specificity of 0,48. This equated to a positive likelihood ratio of 1,55 (95% CI 1,31 to 1,84), and a negative likelihood ratio of 0,39 (95% CI 0,19 to 0,82).	Very low Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency ^{1,2}	The evidence is very uncertain about whether CSF p-tau is accurate in diagnosing ADD in patients suspected of having dementia. (Ritchie, 2017)
Sensitivity (important)			Very low Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency ^{1,2}	
Positive likelihood ratio (important)			Very low Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency ^{1,2}	
Negative likelihood ratio (important)			Very low Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency ^{1,2}	
Positive predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the positive predictive value of CSF p-tau to diagnose Alzheimer disease in patients with MCI.
Negative predictive	-	-	No GRADE	No evidence was found regarding the

value (important)			(no evidence was found)	negative predictive value of CSF p-tau to diagnose Alzheimer disease in patients with MCI.
<i>t-tau/Aβ ratio</i>				
Specificity (critical)	The systematic review and meta-analysis of Ritchie (2017) included two studies with 251 participants to assess the accuracy of CSF t-tau/Aβ to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes. Of the 251 participants, 102 were diagnosed with ADD.	One study (n=37) reported a sensitivity of 0,91 and a specificity of 0,50. The other study (n=214) reported a sensitivity of 0,96 and a specificity of 0,51.	Very low Due to very serious risk of bias, due to serious imprecision ^{1,3}	The evidence is very uncertain about whether CSF t-tau/Aβ ratio is accurate in diagnosing ADD in patients suspected of having dementia. (Ritchie, 2017)
Sensitivity (important)			Very low Due to very serious risk of bias, due to serious imprecision ¹	The evidence is very uncertain about whether CSF t-tau/Aβ ratio is accurate in diagnosing ADD in patients suspected of having dementia. (Ritchie, 2017)
Positive likelihood ratio (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the positive likelihood ratio of CSF t-tau/Aβ ratio to diagnose Alzheimer disease in patients with MCI.
Negative likelihood ratio (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the negative likelihood ratio of CSF t-tau/Aβ ratio to diagnose Alzheimer disease in patients with MCI.
Positive predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the positive predictive value of CSF t-tau/Aβ ratio to diagnose Alzheimer disease in patients with MCI.
Negative predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the negative predictive value of CSF t-tau/Aβ ratio to diagnose Alzheimer disease in patients with MCI.
<i>p-tau/Aβ ratio</i>				
Specificity (critical)	The systematic review and meta-analysis of Ritchie (2017) included six studies with 492 participants to assess	Specificity ranged from 0,33 to 0,95 across studies. Sensitivity ranged from 0,80 to 0,96 across studies. No meta-analysis based on the HSROC curve was	Very low Due to very serious risk of bias, due to serious imprecision ^{1,3}	The evidence is very uncertain about whether CSF p-tau/Aβ ratio is accurate in diagnosing ADD in patients suspected of

Sensitivity (important)	the accuracy of CSF p-tau to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes. Of the 492 participants, 164 were diagnosed with ADD.	performed as the studies were few and small.	Very low Due to very serious risk of bias, due to serious imprecision ^{1,3}	having dementia. (Ritchie, 2017)
Positive likelihood ratio (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the positive likelihood ratio of CSF p-tau/A β ratio to diagnose Alzheimer disease in patiënts with MCI.
Negative likelihood ratio (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the negative likelihood ratio of CSF p-tau/A β ratio to diagnose Alzheimer disease in patiënts with MCI.
Positive predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the positive predictive value of CSF p-tau/A β ratio to diagnose Alzheimer disease in patiënts with MCI.
Negative predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the negative predictive value of CSF p-tau/A β ratio to diagnose Alzheimer disease in patiënts with MCI.
<i>Neurofilament light</i>				
Specificity (critical)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding accuracy measures (specificity, sensitivity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, positive predictive value, negative predictive value) of CSF neurofilament light to diagnose Alzheimer disease in patiënts with MCI.
Sensitivity (important)	-	-		
Positive predictive value (important)	-	-		
Negative predictive value (important)	-	-		
Positive likelihood ratio (important)	-	-		
Negative likelihood ratio (important)	-	-		

* The studies used various thresholds for calculating specificity and sensitivity, therefore summary estimates were not computed but derived from the HSROC model at the median value of specificity computed from the included studies. CI = confidence interval.

1. **Risk of bias: very serious.** Due to lack of reporting on enrolment or lacking consecutive or random enrolment of patiënts; no pre-set cut-off specified for the index test and not all patiënts were accounted for in the analysis or the time interval between the index test and reference standard was not appropriate (duration of follow-up was shorter than one year).
2. **Inconsistency: serious.** Due to sparse and inconsistent data with conflicting results.
3. **Imprecision: very serious.** Due to the optimal information size was not achieved.

5

Summary of Findings table index-3: Positron Emitted Tomography (PET) markers for predicting progression from MCI to Alzheimer dementia

Population: Patiënts with Mild Cognitive Impairment (MCI)

Intervention: Positron Emitted Tomography (PET) markers

Comparator: No marker

10 Reference: Pathological anatomical (PA) diagnosis or the clinical consensus diagnosis of dementia or diagnostic criteria based on DSM IV or NINCDS-ADRDA with an average minimum follow-up duration of 2 years.

Outcome	Study results and measurements	Effect estimates*	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
<i>11C-PIB amyloid PET</i>				
Specificity (critical)	The systematic review and meta-analysis of Zhang (2014) included nine studies with 274 participants to assess the accuracy of 11C-PIB-PET to detect conversion from MCI to ADD compared. Of the 274 participants, 112 were diagnosed with Alzheimer's dementia.	The sensitivities were between 0,83 and 1,00 while the specificities were between 0,46 and 0,88. No summary measures were calculated due to variation in thresholds and measures. To illustrate potential strengths and weaknesses of 11C-PIB-PET, sensitivity of 0,96 (95% confidence interval (CI) 0,87 to 0,99) was estimated from an HSROC curve at the included study median specificity of 0,58. This equated to a positive likelihood ratio of 2,29 (95% CI 2,17 to 2,41), and a negative likelihood ratio of 0,07 (95% CI 0,02 to 0,24)	Very low Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency^{1,2}	The evidence is very uncertain about whether 11C-PIB-PET is accurate in diagnosing ADD in patiënts suspected of having dementia. (Zhang, 2014)
Sensitivity (important)			Very low Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency^{1,2}	
Positive likelihood ratio (important)			Very low Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency^{1,2}	
Negative likelihood ratio (important)			Very low Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency^{1,2}	
Positive predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the positive predictive value of 11C-PIB-PET to diagnose Alzheimer disease in patiënts with MCI.
Negative predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the negative predictive value of 11C-PIB-PET to diagnose Alzheimer disease in patiënts with

				MCI.
18F-florbetapir amyloid PET				
Specificity (critical)	The systematic review of Cotta Ramusino (2024) included 8 studies with 1806 participants to assess the accuracy of 8F-florbetapir PET to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes. The systematic review and meta-analysis of Martinez (2017) included two studies with 448 participants to assess the accuracy of 18F-florbetapir PET to detect conversion from MCI to ADD compared.	The sensitivities were between 0,64 and 0,94 while the specificities were between 0,48 and 0,93. No summary measures were calculated due to variation in thresholds and measures.	Low Due to serious risk of bias, due to serious inconsistency^{1,2}	18F-florbetapir PET may be accurate in diagnosing ADD in patiënts suspected of having dementia. (Martinez, 2017; Cotta ramusino, 2024)
Sensitivity (important)			Low Due to serious risk of bias, due to serious inconsistency^{1,2}	
Positive likelihood ratio (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the positive likelihood ratio of 18F-florbetapir PET to diagnose Alzheimer disease in patiënts with MCI.
Negative likelihood ratio (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the negative likelihood ratio of 18F-florbetapir PET to diagnose Alzheimer disease in patiënts with MCI.
Positive predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the positive predictive value of 18F-florbetapir PET to diagnose Alzheimer disease in patiënts with MCI.
Negative predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the negative predictive value of 18F-florbetapir PET to diagnose Alzheimer disease in patiënts with MCI.
18F-FDG PET				
Specificity (critical)	The systematic review and meta-analysis of Smailagic (2015) included 14 studies with 421 participants to assess the accuracy of 18F-FDG PET to detect	The sensitivities were between 0,25 and 1,00 while the specificities were between 0,15 and 1,00. No summary measures were calculated due to variation in thresholds and measures.	Very low Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency^{1,2}	18F-FDG uptake by brain tissue as measured by PET may be accurate in diagnosing ADD in patiënts suspected of having dementia.
Sensitivity			Very low	

(important)	conversion from MCI to ADD compared to other outcomes.	To illustrate potential strengths and weaknesses of 18F-FDG PET, Smailagic (2015) reported a sensitivity of 0,76 (95% CI 0,54 to 0,90) as estimated from an HSROC curve at the included study median specificity of 0,82. This equated to a positive likelihood ratio of 4,03 (95% CI 2,97 to 5,47), and a negative likelihood ratio of 0,34 (95% CI 0,15 to 0,75)	Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency ^{1,2}	(Smailagic, 2015; Cotta ramusino, 2024)
Positive likelihood ratio (important)	The systematic review of Cotta Ramusino (2024) included 25 studies with 6803 participants to assess the accuracy of 18F-FDG PET to detect conversion from MCI to ADD compared to other outcomes.		Very low Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency ^{1,2}	
Negative likelihood ratio (important)			Very low Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency ^{1,2}	
Positive predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the positive predictive value of 18F-FDG PETmeasured by MRI to diagnose Alzheimer disease in patiënts with MCI.
Negative predictive value (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the negative predictive value of 18F-FDG PETmeasured by MRI to diagnose Alzheimer disease in patiënts with MCI.

* Summary estimates of sensitivity and specificity were not computed because the studies used various thresholds for calculating specificity and sensitivity.

1. **Risk of bias: very serious.** Due to lack of blinding or lack of reporting on the index test (for Zhang 2014 and Smailagic 2015 also unclear pre-specified definition for a 'positive' result) or reference test as well as the variation of methods used.
2. **Inconsistency: serious.** Due to sparse and inconsistent data with conflicting results.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

- Op basis van meerdere systematische reviews blijkt dat er onvoldoende bewijs is dat MRI, liquor onderzoek of PET-scan van waarde zijn om te voorspellen welke mensen met MCI in de jaren erna dementie ontwikkelen. De bewijskracht van de uitgevoerde studies is over het algemeen laag tot zeer laag, vanwege belangrijke methodologische tekortkomingen op diverse vlakken wat leidt tot diverse bronnen van bias. Onderzoek dat is opgezet vanuit de klinische vraag bij een representatieve populatie in de eerstelijns of op de geheugenpolikliniek ontbreekt. Hierdoor is onbekend in hoeverre de drie index testen van toegevoegde waarde zouden kunnen zijn bij de voorspelling welke mensen met MCI dementie gaan ontwikkelen, als de klinische gegevens mee worden gewogen. Het is opvallend dat bij alledrie de indextesten steeds met relatief korte follow-up van maximaal enkele jaren, gemiddeld 1/3 van de patiënten met MCI dementie ontwikkelt. Dit suggereert dat het betrekkelijk geselecteerde populaties met een relatief hoog risico betreft, waarbij deze het meest vergelijkbaar lijken met de populatie in de geheugenkliniek. Het is onzeker in hoeverre deze getallen van toepassing zijn op de patiënten met MCI die bij de huisarts komen.
- Er zijn een paar belangrijke kanttekeningen te maken. In de eerste plaats is het Alzheimer veld in beweging, en veranderen criteria voor de ziekte van Alzheimer. Er zijn verschillende expertise commissies welke verschillende concurrerende criteria hebben opgesteld, waarbij er vooralsnog geen helderheid is over de toepassing en meerwaarde voor de diagnosestelling. Dit werd recent uitgebreid in een overzicht samengevat (van der Molen, 2025). Dit betreft voornamelijk criteria met een meer centrale rol voor biologische markers waaronder amyloid-beta gemeten in liquor, bloed of met PET onderzoek. Ook hier blijft een belangrijke beperking dat het onduidelijk is wat de waarde in de patiëntenzorg is, omdat amyloid-beta gemeten in liquor, bloed of PET niet goed voorspelt welke MCI patiënt dementie krijgt en wanneer.
- In de tweede plaats blijkt uit het huidige onderzoek dat de specificiteit van beschikbare markers steeds laag is, waardoor er veel fout positieve uitslagen komen. Dit is problematisch, omdat ten onrechte de diagnose ziekte van Alzheimer stellen bij iemand die geen dementie ontwikkelt, schadelijk kan zijn. Er zijn klinische situaties denkbaar waarbij het belang van een negatieve test zwaar kan wegen, omdat dan een andere differentiaal diagnose voor de MCI moet worden uitgewerkt, zoals bijvoorbeeld een depressie die gepaard kan gaan met lichte cognitieve stoornissen. Dit vraagt zorgvuldig en uitgebreid overleg met de patiënt en uitleg wat de betekenis van een negatieve en een positieve test is. Dit zijn geen eenvoudige gesprekken. Het is belangrijk dat in deze gesprekken aandacht is voor de prognose. Er zijn studies die getallen rapporteren over conversie van MCI naar dementie bij een positieve amyloid test (Huszár, 2024; Vos, 2015). Echter zijn deze studies niet opgezet vanuit een klinisch perspectief, waardoor er geen duidelijkheid is over de toegevoegde waarde van deze onderzoeken bovenop klinische gegevens.
- In de derde plaats hebben we op basis van de literatuur geen onderscheid kunnen maken naar leeftijd. Toch zijn er aanwijzingen dat de specificiteit van biomarker testen op jonge leeftijd hoger is, en er dus minder fout-positieve uitslagen zijn (Jansen, 2015). Daarmee kan de overweging om een of meerdere van de index testen in te zetten bij relatief jonge mensen anders zijn. Ook kan het voor jonge mensen belangrijker zijn om Alzheimer pathologie uit te sluiten, waarmee progressie naar dementie in de komende jaren onwaarschijnlijk wordt.

In de vierde plaats wordt soms een MRI scan met als doel uitsluiting van (neurochirurgisch) behandelbare aandoeningen overwogen, indien daar aanleiding voor is vanwege een atypisch beloop of focale afwijkingen bij neurologisch onderzoek. In de module “[Structurele beeldvorming dementie](#)” staat al beschreven voor de dementie populatie wat de waarde is van CT en MRI voor de (differentiaal) diagnostiek, waaronder een behandelbare aandoening in de differentiaal diagnose (NVKG, 2014).

5

Tot slot zijn de gebruikte systematische reviews al wat ouder, waardoor de meest recente literatuur niet is meegenomen. Bij bestudering van een selectie van meer recente artikelen, blijkt dat de belangrijkste methodologische beperkingen en bronnen van bias min of meer onveranderd zijn, en dat onderzoek dat is opgezet vanuit de diagnostische of prognostische vraag in de spreekkamer waarin goed geevalueerd wordt of er patiënt-relevante consequenties zijn aan het doen van een van de index-testen, ontbreekt.

10

15 Kwaliteit van bewijs

MRI

De overall kwaliteit van bewijs is zeer laag (zie SoF tabel 1). Dit betekent dat we zeer onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaten.

20 *CSF*

De overall kwaliteit van bewijs is zeer laag (zie SoF tabel 2). Dit betekent dat we zeer onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaten.

PET

25 De overall kwaliteit van bewijs is zeer laag (zie SoF tabel 3). Dit betekent dat we zeer onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaten.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Effecten op patiënt relevante uitkomstmaten zijn niet onderzocht. Enkele onderzoeken gebruiken diagnostische zekerheid van de arts als uitkomstmaat, maar dit is geen uitkomstmaat die informatie geeft over of de patiënt baat heeft bij de test.

30

Er zijn situaties voorstelbaar waarin de hoge negatief voorspellende waarde relevant is, om de ziekte van Alzheimer uit te sluiten. Dit kan bijvoorbeeld relatief jonge mensen betreffen, mensen met een genetische mutatie voor de ziekte van Alzheimer of als er een differentiaaldiagnose is met een depressie als oorzaak van de lichte cognitieve stoornissen. Dit belang moet altijd afgewogen worden tegen de kans op een fout positieve uitslag en de consequenties die deze kan hebben voor een patiënt.

35

In het kader van de huidige richtlijn module heeft geen raadpleging van de doelgroep (mensen met MCI en hun naasten) plaatsgevonden.

40

Kostenaspecten

De kosten verschillen per indextest. Veel mensen met lichte cognitieve stoornissen blijven voor diagnostiek in de eerstelijns, zeker mensen ouder dan 65 jaar. MRI, liquor onderzoek en PET onderzoek zou voor deze mensen betekenen dat er ook een consult bij een medisch specialist bij komt, omdat de onderzoeken niet vanuit de eerstelijns worden aangevraagd (een enkele uitzondering voor MRI daargelaten) en daarmee dus een toename van de kosten. Bij mensen met MCI die met een zorgvraag in de tweedelijns- of derdelijnszorg komen wordt regelmatig structurele beeldvorming (MRI of CT) verricht om andere mogelijk behandelbare oorzaken uit te sluiten, hoewel dat volgens de vigerende richtlijnen niet standaard nodig is. Liquoronderzoek of PET scan in de tweedelijns of derdelijns zijn niet standaard en leiden tot een toename van de kosten. Vanwege de afwezigheid van bewijs dat

45

50

de indextesten toegevoegde waarde hebben om vast te stellen welke patiënt met MCI de komende jaren dementie ontwikkelt, leveren alle drie de testen een toename van kosten op zonder dat hier een duidelijke winst tegenover staat. Er is beschreven dat het verrichten van een amyloid PET bij een geheugenkliniek populatie in Nederland geassocieerd is met latere opname in een verpleeghuis en lagere zorgkosten (van Maurik, 2023). In een internationale studie is dit verband echter niet zo duidelijk aangetoond, maar was de follow-up periode veel korter (maar 12 maanden). Gedegen kosten-effectiviteits analyses ontbreken (Rabinovici, 2023).

10 Gezondheidsgelijkheid

Er zijn geen aanwijzingen dat het toevoegen van een van de drie indextesten leidt tot een toename van gezondheidsongelijkheid in Nederland. Diagnostiek naar dementie valt binnen de zorgverzekering, zowel bij de huisarts als in het ziekenhuis, inclusief MRI, liquor onderzoek en FDG PET. Amyloid PET onderzoek is niet volledig verzekerde zorg, maar valt onder het ziekenhuis budget. De beschikbaarheid kan dan ook variëren per locatie. Wel kan in theorie verwijzing naar een specialist om een van de drie testen te laten doen een barrière vormen voor individuele patiënten, omdat deze zorg onder het eigen risico valt, terwijl diagnostiek in de eerstelijns niet onder het eigen risico valt.

20 Aanvaardbaarheid

Ethische aanvaardbaarheid

Het doen van een MRI-scan van de hersenen lijkt aanvaardbaar voor de patiënten en wordt over het algemeen als weinig belastend ervaren.

25 Het doen van een lumbaalpunctie lijkt aanvaardbaar. De risico's van een lumbaalpunctie zijn laag. Wel levert het onderzoek ongemak op voor de betreffende patiënt. Bij gebrek aan duidelijk toegevoegde waarde voor patiënten is het onderzoek vanwege de (lage) risico's en het ongemak mogelijk niet aanvaardbaar voor de meeste patiënten.

30 Het doen van een PET-scan lijkt aanvaardbaar. Het onderzoek is weinig belastend, maar er wordt wel een lage dosis radio-actief materiaal toegediend. Bij gebrek aan duidelijk toegevoegde waarde is het onderzoek voor de meeste patiënten waarschijnlijk niet aanvaardbaar.

Duurzaamheid

35 Het doen van geen aanvullend onderzoek is het meest duurzaam. Bij afwezige duidelijke toegevoegde waarde van een index-test, is het niet duurzaam om deze test uit te voeren. Een goede onderbouwing waarom het bij een individuele patiënt toch meerwaarde heeft, is nodig.

40 Haalbaarheid

Het maken van een MRI-scan bij patiënten met MCI is haalbaar bij patiënten die een geheugenpolikliniek bezoeken. Het maken van een MRI hersenen bij patiënten bij wie de diagnostiek in de eerstelijns plaatsvindt is waarschijnlijk niet haalbaar, omdat 1) dit leidt tot een toename van de belasting van de MRI capaciteit; 2) dit leidt tot aanzienlijk hogere kosten in het zorgsysteem en 3) de interpretatie altijd plaats dient te vinden in de klinische context, door een clinicus die de uitslag van de MRI-scan zelf kan interpreteren en kan relateren aan de klinische verschijnselen – wat in de eerstelijns meestal niet mogelijk is door gebrek aan expertise.

50 Het doen van liquor onderzoek bij alle mensen met MCI is niet haalbaar vanwege capaciteitsproblemen. Het grootste deel van de patiënten met MCI wordt in de eerstelijns of bij de geriater gezien. Beiden doen over het algemeen zelf geen lumbaalpuncties. Op dit

moment wordt liquor onderzoek bij minder dan 5-10% van alle mensen met MCI verricht, voornamelijk mensen < 65 jaar.

- 5 Het maken van een PET-scan van de hersenen bij alle mensen met MCI is niet haalbaar vanwege capaciteitsproblemen en kosten. Bij patiënten met MCI in de geheugenkliniek kan een PET scan in specifieke gevallen verricht worden (bijvoorbeeld wanneer liquoronderzoek gewenst is, maar niet mogelijk door gebruik van antistollingsmedicatie). Hiervoor dient de juiste expertise in het betreffende centrum aanwezig te zijn.

Aanbevelingen

- 10 Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies
Voor MRI is een sterke aanbeveling tegen standaard toepassen opgesteld, omdat er niet voldoende bewijs is voor de meerwaarde bij het voorspellen van progressie van MCI naar dementie. Daarbij is meegewogen dat het uitvoeren van MRI leidt tot een extra handeling met bijbehorende kosten en belasting van de MRI capaciteit.
- 15 Voor CSF is een sterke aanbeveling tegen standaard toepassen opgesteld, omdat niet voldoende bewijs is voor de meerwaarde bij het voorspellen van progressie van MCI naar dementie. Daarbij is meegewogen dat het uitvoeren van CSF leidt tot een extra handeling met bijbehorende kosten en een handeling is waarbij patiënten ongemak kunnen ervaren.
- 20 Voor PET is een sterke aanbeveling tegen standaard toepassen opgesteld, omdat niet voldoende bewijs is voor de meerwaarde bij het voorspellen van progressie van MCI naar dementie. Daarbij is meegewogen dat het uitvoeren van PET leidt tot een extra handeling met bijbehorende kosten en het toedienen van radio-actief materiaal voor patiënten
- 25 mogelijk niet aanvaardbaar is gezien het gebrek aan onderbouwing voor de diagnostische meerwaarde.

Eindoordeel: Sterke aanbeveling tegen

Wat is de waarde van de toepassing van MRI/CSF/PET bij het voorspellen van progressie van MCI naar dementie?

1. *MRI*

Verricht niet standaard een MRI scan bij patiënten met MCI om de progressie naar dementie te kunnen voorspellen.

2. *CSF*

Verricht niet standaard liquoronderzoek bij patiënten met MCI om de progressie naar dementie te kunnen voorspellen.

Overweeg met name bij jonge mensen liquoronderzoek met bepaling van p-tau/A β of t-tau/A β ratio als er een sterke wens is om Alzheimerpathologie als oorzaak van de de cognitieve symptomen uit te sluiten, en het risico op een fout-positieve uitslag zorgvuldig gewogen en besproken is met de patiënt. Neem bij twijfel over de interpretatie contact op met een expert.

3. *PET*

- FDG: Verricht geen FDG PET scan bij patiënten met MCI om de progressie naar dementie te kunnen voorspellen.

- Amyloid: Verricht niet standaard een amyloid PET scan bij patiënten met MCI om de progressie naar dementie te kunnen voorspellen.

Overweeg met name bij jonge mensen een amyloid PET als er een sterke

wens is om Alzheimerpathologie als oorzaak van de de cognitieve symptomen uit te sluiten, en het risico op een fout-positieve uitslag zorgvuldig gewogen en besproken is met de patiënt. Neem bij twijfel over de interpretatie contact op met een expert.

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch naar onderzoeken gezocht die de zoekvraag kunnen beantwoorden. Door gebruik te maken van een systematische literatuuranalyse met beoordeling van de bewijskracht is duidelijk geworden dat er binnen deze module nog kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

10 Kennisvragen:

1. Er zijn aanwijzingen dat tau PET een hogere specificiteit heeft dan amyloid PET (Ossenkoppele, 2018), en dus minder vaak tot fout positieve uitslagen leidt, en een betere maat is om progressie van MCI naar dementie te voorspellen (Groot, 2024). Een nieuwe kennisvraag is: Wat is de waarde van de toepassing van tau PET bij het voorspellen van progressie van MCI naar dementie?

20 Het is essentieel dat een dergelijk onderzoek wordt opgezet als prospectief diagnostisch onderzoek met adequate blinding van de index test voor iedereen betrokken bij het stellen van de diagnose en de klinische follow-up. Daarnaast is het essentieel dat het onderzoek wordt opgezet om te beoordelen in hoeverre een tau-PET scan iets toevoegt bovenop klinische gegevens, inclusief de resultaten van cognitieve testen.

- 25 2. Er zijn aanwijzingen dat plasma p-tau217 een hoge voorspellende waarde heeft voor progressie naar dementie (Janelidze, 2023; Binette, 2022). Een nieuwe kennisvraag is: Wat is de waarde van de toepassing van plasma p-tau217 bij het voorspellen van progressie van MCI naar dementie?

30 Het is essentieel dat een dergelijk onderzoek wordt opgezet als prospectief diagnostisch onderzoek met adequate blinding van de index test voor iedereen betrokken bij het stellen van de diagnose en de klinische follow-up. Daarnaast is het essentieel dat het onderzoek wordt opgezet om te beoordelen in hoeverre een plasma p-tau iets toevoegt bovenop klinische gegevens, inclusief de resultaten van cognitieve testen.

- 35 3. Er is geen onderzoek gedaan naar de impact van de verschillende diagnostische testen op patiënt-relevante uitkomsten. Een nieuwe kennisvraag is: Heeft een MRI, liquor onderzoek of amyloid PET scan bij mensen met MCI toegevoegde waarde op patiënt-relevante uitkomsten op de middenlange termijn?

- 40 4. Er is weinig onderzoek gedaan naar de toegevoegde prognostische waarde van de individuele testen vanuit het spreekkamer perspectief. Een nieuwe kennisvraag is: Wat is de *toegevoegde* waarde van de toepassing van MRI, liquor en PET bij het voorspellen van progressie van MCI naar dementie, boven op de beschikbare klinische gegevens inclusief een maat voor cognitie?

45

5. Er is geen onderzoek geïdentificeerd over neurovasculaire MRI markers (zoals bijvoorbeeld volume van witte stof afwijkingen). Een nieuwkennisvraag is dan ook: Wat is de waarde van de toepassing van neurovasculaire MRI markers bij het voorspellen van progressie van MCI naar dementie?

5

Het is essentieel dat een dergelijk onderzoek wordt opgezet als prospectief diagnostisch onderzoek met adequate blinding van de index test voor iedereen betrokken bij het stellen van de diagnose en de klinische follow-up. Daarnaast is het essentieel dat het onderzoek wordt opgezet om te beoordelen in hoeverre een MRI scan iets toevoegt bovenop klinische gegevens, inclusief de resultaten van cognitieve testen.

10

Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

- 15 Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

20

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling 1 MRI	☐ Sterk (doe/ gebruik) X Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ X ☐ L ☐ VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ X ☐ L ☐ X ☐ VL ☐ NG	☐ ROOD : vul tabel A in ☐ LICHT ROOD : vul tabel A in ☒ ORANJE : gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN : vul tabel A in ☐ GROEN : vul tabel A in
Aanbeveling 2 CSF	☐ Sterk (doe/ gebruik) X Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ X ☐ L ☐ VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ X ☐ L ☐ X ☐ VL ☐ NG	☐ ROOD : vul tabel A in ☐ LICHT ROOD : vul tabel A in ☒ ORANJE : gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN : vul tabel A in ☐ GROEN : vul tabel A in
Aanbeveling 3 PET	☐ Sterk (doe/ gebruik) X Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ X ☐ L ☐ VL ☐ NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ X ☐ L ☐ X ☐ VL ☐ NG	☐ ROOD : vul tabel A in ☐ LICHT ROOD : vul tabel A in ☒ ORANJE : gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN : vul tabel A in ☐ GROEN : vul tabel A in

35

Tabel B: Implementatietabel

Aanbeveling 1 MRI	Op basis van het beschikbare bewijs en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijnen database.
Aanbeveling 2 CSF	Op basis van het beschikbare bewijs en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijnen database.
Aanbeveling 3 PET	Op basis van het beschikbare bewijs en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijnen database.

Literatuur

- Cotta Ramusino M, Massa F, Festari C, Gandolfo F, Nicolosi V, Orini S, Nobili F, Frisoni GB, Morbelli S, Garibotto V; European Inter-Societal Consensus on the Biomarker-Based Diagnosis of Dementia. Diagnostic performance of molecular imaging methods in predicting the progression from mild cognitive impairment to dementia: an updated systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024 Jun;51(7):1876-1890. doi: 10.1007/s00259-024-06631-y. Epub 2024 Feb 15. PMID: 38355740.
- Groot C, Smith R, Collij LE, Mastenbroek SE, Stomrud E, Binette AP, Leuzy A, Palmqvist S, Mattsson-Carlsson N, Strandberg O, Cho H, Lyoo CH, Frisoni GB, Peretti DE, Garibotto V, La Joie R, Soleimani-Meigooni DN, Rabinovici G, Ossenkoppele R, Hansson O. Tau Positron Emission Tomography for Predicting Dementia in Individuals With Mild Cognitive Impairment. *JAMA Neurol*. 2024 Aug 1;81(8):845-856. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.1612. PMID: 38857029; PMCID: PMC11165418.
- Huszár Z, Engh MA, Pavlekovic M, Sato T, Steenkamp Y, Hanseeuw B, Terebessy T, Molnár Z, Hegyi P, Csukly G. Risk of conversion to mild cognitive impairment or dementia among subjects with amyloid and tau pathology: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Res Ther*. 2024 Apr 12;16(1):81. doi: 10.1186/s13195-024-01455-2. PMID: 38610055; PMCID: PMC11015617.
- Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FR, Visser PJ; Amyloid Biomarker Study Group; Aalten P, Aarsland D, Alcolea D, Alexander M, Almdahl IS, Arnold SE, Baldeiras I, Barthel H, van Berckel BN, Bibeau K, Blennow K, Brooks DJ, van Buchem MA, Camus V, Cavedo E, Chen K, Chetelat G, Cohen AD, Drzezga A, Engelborghs S, Fagan AM, Fladby T, Fleisher AS, van der Flier WM, Ford L, Förster S, Fortea J, Fosskett N, Frederiksen KS, Freund-Levi Y, Frisoni GB, Froelich L, Gabryelewicz T, Gill KD, Gkatzima O, Gómez-Tortosa E, Gordon MF, Grimmer T, Hampel H, Hausner L, Hellwig S, Herukka SK, Hildebrandt H, Ishihara L, Ivanoiu A, Jagust WJ, Johannsen P, Kandimalla R, Kapaki E, Klimkowicz-Mrowiec A, Klunk WE, Köhler S, Koglin N, Kornhuber J, Kramberger MG, Van Laere K, Landau SM, Lee DY, de Leon M, Lisetti V, Lleó A, Madsen K, Maier W, Marcusson J, Mattsson N, de Mendonça A, Meulenbroek O, Meyer PT, Mintun MA, Mok V, Molinuevo JL, Møllergård HM, Morris JC, Mroczko B, Van der Mussele S, Na DL, Newberg A, Nordberg A, Nordlund A, Novak GP, Paraskevas GP, Parnetti L, Perera G, Peters O, Popp J, Prabhakar S, Rabinovici GD, Ramakers IH, Rami L, Resende de Oliveira C, Rinne JO, Rodrigue KM, Rodríguez-Rodríguez E, Roe CM, Rot U, Rowe CC, Rüther E, Sabri O, Sanchez-Juan P, Santana I, Sarazin M, Schröder J, Schütte C, Seo SW, Soetewey F, Soininen H, Spilu L, Struyfs H, Teunissen CE, Tsolaki M, Vandenberghe R, Verbeek MM, Villemagne VL, Vos SJ, van Waalwijk van Doorn LJ, Waldemar G, Wallin A, Wallin ÅK, Wiltfang J, Wolk DA, Zboch M, Zetterberg H. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2015 May 19;313(19):1924-38. doi: 10.1001/jama.2015.4668. PMID: 25988462; PMCID: PMC4486209.
- Janelidze S, Bali D, Ashton NJ, Barthélemy NR, Vanbrabant J, Stoops E, Vanmechelen E, He Y, Dolado AO, Triana-Baltzer G, Pontecorvo MJ, Zetterberg H, Kolb H, Vandijck M, Blennow K, Bateman RJ, Hansson O. Head-to-head comparison of 10 plasma phospho-tau assays in prodromal Alzheimer's disease. *Brain*. 2023 Apr 19;146(4):1592-1601. doi: 10.1093/brain/awac333. PMID: 36087307; PMCID: PMC10115176.
- Lombardi G, Crescioli G, Cavedo E, Lucenteforte E, Casazza G, Bellatorre AG, Lista C, Costantino G, Frisoni G, Virgili G, Filippini G. Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Mar 2;3(3):CD009628. doi: 10.1002/14651858.CD009628.pub2. PMID: 32119112; PMCID: PMC7059964.

- Martínez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, Zamora J, Bonfill Cosp X, Flicker L. ¹⁸F PET with florbetapir for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 22;11(11):CD012216. doi: 10.1002/14651858.CD012216.pub2. PMID: 29164603; PMCID: PMC6486090.
- 5 van Maurik IS, Broulikova HM, Mank A, Bakker ED, de Wilde A, Bouwman FH, Stephens AW, van Berckel BNM, Scheltens P, van der Flier WM. A more precise diagnosis by means of amyloid PET contributes to delayed institutionalization, lower mortality, and reduced care costs in a tertiary memory clinic setting. *Alzheimers Dement*. 2023 May;19(5):2006-2013. doi: 10.1002/alz.12846. Epub 2022 Nov 23. PMID: 36419238.
- 10 van der Molen LH, Boenink M, van lente H, Richard E. Changing definitions of disease: Transformations in the diagnostic criteria for Alzheimer's Disease. *Alz & Dem 2025. In print*.
- Ossenkoppele R, Rabinovici GD, Smith R, Cho H, Schöll M, Strandberg O, Palmqvist S, Mattsson N, Janelidze S, Santillo A, Ohlsson T, Jögi J, Tsai R, La Joie R, Kramer J, Boxer AL, Gorno-Tempini ML, Miller BL, Choi JY, Ryu YH, Lyoo CH, Hansson O. Discriminative Accuracy of [¹⁸F]florbetapir Positron Emission Tomography for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA*. 2018 Sep 18;320(11):1151-1162. doi: 10.1001/jama.2018.12917. PMID: 30326496; PMCID: PMC6233630.
- 15 Pichet Binette A, Palmqvist S, Bali D, Farrar G, Buckley CJ, Wolk DA, Zetterberg H, Blennow K, Janelidze S, Hansson O. Combining plasma phospho-tau and accessible measures to evaluate progression to Alzheimer's dementia in mild cognitive impairment patients. *Alzheimers Res Ther*. 2022 Mar 29;14(1):46. doi: 10.1186/s13195-022-00990-0. PMID: 35351181; PMCID: PMC8966264.
- 20 Rabinovici GD, Carrillo MC, Apgar C, Gareen IF, Gutman R, Hanna L, Hillner BE, March A, Romanoff J, Siegel BA, Smith K, Song Y, Weber C, Whitmer RA, Gatsonis C. Amyloid Positron Emission Tomography and Subsequent Health Care Use Among Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia. *JAMA Neurol*. 2023 Nov 1;80(11):1166-1173. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.3490. PMID: 37812437; PMCID: PMC10562987.
- 25 Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, Takwoingi Y, Flicker L, Mason SE, McShane R. Plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 10;2014(6):CD008782. doi: 10.1002/14651858.CD008782.pub4. PMID: 24913723; PMCID: PMC6465069.
- 30 Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, Ukoumunne O, Ladds EC, Martin S. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 22;3(3):CD010803. doi: 10.1002/14651858.CD010803.pub2. PMID: 28328043; PMCID: PMC6464349.
- 35 Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Santesso N, Bossuyt PM, Steingart KR, Leeflang M, Lange S, Trenti T, Langendam M, Scholten R, Hooft L, Murad MH, Jaeschke R, Rutjes A, Singh J, Helfand M, Glasziou P, Arevalo-Rodriguez I, Akl EA, Deeks JJ, Guyatt GH; GRADE Working Group. GRADE guidelines: 22. The GRADE approach for tests and strategies-from test accuracy to patient-important outcomes and recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2019 Jul;111:69-82. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.02.003. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30738926.
- 40 Smailagic N, Vacante M, Hyde C, Martin S, Ukoumunne O, Sachpekidis C. ¹⁸F-FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan
- 50

28;1(1):CD010632. doi: 10.1002/14651858.CD010632.pub2. PMID: 25629415; PMCID: PMC7081123.

5 Vos SJ, Verhey F, Frölich L, Kornhuber J, Wiltfang J, Maier W, Peters O, Rütger E, Nobili F, Morbelli S, Frisoni GB, Drzezga A, Didic M, van Berckel BN, Simmons A, Soininen H, Kłoszewska I, Mecocci P, Tsolaki M, Vellas B, Lovestone S, Muscio C, Herukka SK, Salmon E, Bastin C, Wallin A, Nordlund A, de Mendonça A, Silva D, Santana I, Lemos R, Engelborghs S, Van der Mussele S; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Freund-Levi Y, Wallin ÅK, Hampel H, van der Flier W, Scheltens P, Visser PJ. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain*. 2015 May;138(Pt 5):1327-38. doi: 10.1093/brain/awv029. Epub 2015 Feb 17. PMID: 25693589; PMCID: PMC5013930.

10 Zhang S, Smailagic N, Hyde C, Noel-Storr AH, Takwoingi Y, McShane R, Feng J. (11)C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 23;2014(7):CD010386. doi: 10.1002/14651858.CD010386.pub2. PMID: 25052054; PMCID: PMC6464750.

Bijlagen bij module 3 Diagnostiek met biomarkers bij MCI

Risk of Bias tables

Table of quality assessment for systematic reviews of diagnostic studies

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Assessment of scientific quality of included studies? ⁵	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁶	Potential risk of publication bias taken into account? ⁷	Potential conflicts of interest reported? ⁸
	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Cotta ramusino, 2024	Yes	No, only one database searched	Yes	Yes, partly lacking patiënt characteristics	Yes	Unclear	No	Unclear
Lombardi, 2020	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No, authors do not combine results.	No	No
Martinez, 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No, authors do not combine results.	No	Yes
Ritchie, 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No, authors do not combine results.	No	No
Ritchie, 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No, authors do not combine results.	No	No
Smailagic, 2015	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No, authors do not combine results.	No	No
Zhang, 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No, authors do not combine results.	No	No

- 5 1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate (in relation to the research question to be answered in the clinical guideline) and predefined
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
4. Characteristics of individual studies relevant to the research question (PICO) should be reported
- 10 5. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (preferably QUADAS-2; COSMIN checklist for measuring instruments) and taken into account in the evidence synthesis
6. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patiënt characteristics, diagnostic tests (strategy) to allow pooling? For pooled data: at least 5 studies available for pooling; assessment of statistical heterogeneity and, more importantly (see Note), assessment of the reasons for heterogeneity (if present)? Note: sensitivity and specificity depend on the situation in which the test is being used and the thresholds that have been set, and sensitivity and specificity are correlated; therefore, the use of heterogeneity statistics (p-values; I^2) is problematic, and rather than testing whether heterogeneity is present, heterogeneity should be assessed by eye-balling (degree of overlap of confidence intervals in Forest plot), and the reasons for heterogeneity should be examined.
- 15 7. There is no clear evidence for publication bias in diagnostic studies, and an ongoing discussion on which statistical method should be used. Tests to identify publication bias are likely to give false-positive results, among available tests, Deeks' test is most valid. Irrespective of the use of statistical methods, you may score "Yes" if the authors discuss the potential risk of publication bias.

8. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Arbizu J, Festari C, Altomare D, Walker Z, Bouwman F, Rivolta J, Orini S, Barthel H, Agosta F, Drzezga A, Nestor P, Boccardi M, Frisoni GB, Nobili F; EANM-EAN Task Force for the Prescription of FDG-PET for Dementing Neurodegenerative Disorders. Clinical utility of FDG-PET for the clinical diagnosis in MCI. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> . 2018 Jul;45(9):1497-1508. doi: 10.1007/s00259-018-4039-7. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29704037.	Wrong design
Ferreira D, Perestelo-Pérez L, Westman E, Wahlund LO, Sarría A, Serrano-Aguilar P. Meta-Review of CSF Core Biomarkers in Alzheimer's Disease: The State-of-the-Art after the New Revised Diagnostic Criteria. <i>Front Aging Neurosci</i> . 2014 Mar 24;6:47. doi: 10.3389/fnagi.2014.00047. PMID: 24715863; PMCID: PMC3970033.	Wrong design (meta-review)
Ferreira D, Rivero-Santana A, Perestelo-Pérez L, Westman E, Wahlund LO, Sarría A, Serrano-Aguilar P. Improving CSF Biomarkers' Performance for Predicting Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease by Considering Different Confounding Factors: A Meta-Analysis. <i>Front Aging Neurosci</i> . 2014 Oct 16;6:287. doi: 10.3389/fnagi.2014.00287. PMID: 25360114; PMCID: PMC4199277.	Wrong reference (not defined)
Herukka SK, Simonsen AH, Andreasen N, Baldeiras I, Bjerke M, Blennow K, Engelborghs S, Frisoni GB, Gabryelewicz T, Galluzzi S, Handels R, Kramberger MG, Kulczyńska A, Molinuevo JL, Mroczko B, Nordberg A, Oliveira CR, Otto M, Rinne JO, Rot U, Saka E, Soininen H, Struyfs H, Suardi S, Visser PJ, Winblad B, Zetterberg H, Waldemar G. Recommendations for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment. <i>Alzheimers Dement</i> . 2017 Mar;13(3):285-295. doi: 10.1016/j.jalz.2016.09.009. Epub 2016 Oct 27. PMID: 28341066.	Wrong method (only one database searched)
Huszár Z, Engh MA, Pavlekovic M, Sato T, Steenkamp Y, Hanseeuw B, Terebessy T, Molnár Z, Hegyi P, Csukly G. Risk of conversion to mild cognitive impairment or dementia among subjects with amyloid and tau pathology: a systematic review and meta-analysis. <i>Alzheimers Res Ther</i> . 2024 Apr 12;16(1):81. doi: 10.1186/s13195-024-01455-2. PMID: 38610055; PMCID: PMC11015617.	Wrong outcome measures (prognostic), wrong index (combination CSF and PET), wrong reference (neurocognitive tests)
Ma Y, Brettschneider J, Collingwood JF. A Systematic Review and Meta-Analysis of Cerebrospinal Fluid Amyloid and Tau Levels Identifies Mild Cognitive Impairment Patients Progressing to Alzheimer's Disease. <i>Biomedicines</i> . 2022 Jul 15;10(7):1713. doi: 10.3390/biomedicines10071713. PMID: 35885018; PMCID: PMC9313367.	Wrong outcome measures (prognostic association measure)
Ma Y, Zhang S, Li J, Zheng DM, Guo Y, Feng J, Ren WD. Predictive accuracy of amyloid imaging for progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease with different lengths of follow-up: a meta-analysis. [Corrected]. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2014 Dec;93(27):e150. doi: 10.1097/MD.0000000000000150. Erratum in: <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2015 Jan;94(2):1. Erratum in: <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2015 Jan;94(2):1. doi: 10.1097/01.md.0000460809.30837.cf. PMID: 25501055; PMCID: PMC4602781.	Same studies as Zhang 2014, less documentation methodology.
Monge-Argilés JA, Sánchez-Payá J, Muñoz-Ruiz C, Pampliega-Pérez A, Montoya-Gutiérrez J, Leiva-Santana C. Biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con deterioro cognitivo leve: metaanálisis de su capacidad predictiva para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer [Biomarkers in the cerebrospinal fluid of patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis of their predictive capacity for the diagnosis of Alzheimer's disease]. <i>Rev Neurol</i> . 2010 Feb 16-28;50(4):193-200. Spanish. PMID: 20198590.	Wrong language(Spanish)
Noel-Storr AH, Flicker L, Ritchie CW, Nguyen GH, Gupta T, Wood P, Walton J, Desai M, Solomon DF, Molena E, Worrall R, Hayen A,	Wrong publication type, describes how studies report without presenting the

Choudhary P, Ladds E, Lanctôt KL, Verhey FR, McCleery JM, Mead GE, Clare L, Fioravanti M, Hyde C, Marcus S, McShane R. Systematic review of the body of evidence for the use of biomarkers in the diagnosis of dementia. <i>Alzheimers Dement</i> . 2013 May;9(3):e96-e105. doi: 10.1016/j.jalz.2012.01.014. Epub 2012 Oct 27. PMID: 23110863.	diagnostic outcomes reported in studies.
Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, Hölttä M, Rosén C, Olsson C, Strobel G, Wu E, Dakin K, Petzold M, Blennow K, Zetterberg H. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Neurol</i> . 2016 Jun;15(7):673-684. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00070-3. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27068280.	Wrong outcome (fold change)
Ruan D, Sun L. Amyloid-β PET in Alzheimer's disease: A systematic review and Bayesian meta-analysis. <i>Brain Behav</i> . 2023 Jan;13(1):e2850. doi: 10.1002/brb3.2850. Epub 2022 Dec 27. PMID: 36573329; PMCID: PMC9847612.	Wrong method (only one database searched)
Ruan Q, D'Onofrio G, Sancarlo D, Bao Z, Greco A, Yu Z. Potential neuroimaging biomarkers of pathologic brain changes in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease: a systematic review. <i>BMC Geriatr</i> . 2016 May 16;16:104. doi: 10.1186/s12877-016-0281-7. PMID: 27184250; PMCID: PMC4869390.	Wrong design (narrative review)
Sanchez-Catasus CA, Stormezand GN, van Laar PJ, De Deyn PP, Sanchez MA, Dierckx RA. FDG-PET for Prediction of AD Dementia in Mild Cognitive Impairment. A Review of the State of the Art with Particular Emphasis on the Comparison with Other Neuroimaging Modalities (MRI and Perfusion SPECT). <i>Curr Alzheimer Res</i> . 2017;14(2):127-142. doi: 10.2174/1567205013666160629081956. PMID: 27357645.	Wrong method (only one database searched)
Zhang S, Han D, Tan X, Feng J, Guo Y, Ding Y. Diagnostic accuracy of 18 F-FDG and 11 C-PIB-PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. <i>Int J Clin Pract</i> . 2012 Feb;66(2):185-98. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02845.x. PMID: 22257044.	Wrong reference (short follow-up)
Zhu L, Zhao W, Chen J, Li G, Qu J. Systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy (DTA) studies: the role of cerebral perfusion imaging in prognosis evaluation of mild cognitive impairment. <i>Ann Palliat Med</i> . 2022 Feb;11(2):673-683. doi: 10.21037/apm-21-3916. PMID: 35249345.	Wrong reporting (lacking relevant PICROTS information due to unclear reference)

Literature search strategy

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: Cognitieve stoornissen en Dementie	
Uitgangsvraag/modules: UV3 Wat is de waarde van de toepassing van MRI, PET en liquoronderzoek bij het voorspellen van progressie van MCI naar dementie?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 20 augustus 2024
Periode: vanaf 2010	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies Oost	Rayyan:
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/	
Deduplication: voor het ontdebellen is gebruik gemaakt van http://dedupendnote.nl/	

5 Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	470	368	595*
RCT	1221	1373	2101
Observationele studies	5920	4508	7186

Totaal	7611	6249	9882
--------	------	------	------

***in Rayyan**

Zoekstrategie

5 Embase.com

No.	Query	Results
#1	'mild cognitive impairment'/exp OR 'mild cognitive impair*':ti,ab,kw OR mci:ti,ab,kw OR (('cognitive impair*' NEAR/3 ('no dement*' OR 'without dement*' OR 'not dement*')):ti,ab,kw) OR cind:ti,ab,kw	72118
#2	'nuclear magnetic resonance imaging'/exp OR 'mri scanner'/exp OR ('magnetic resonance':ab,ti AND (image:ab,ti OR images:ab,ti OR imaging:ab,ti)) OR mri:ab,ti OR mris:ab,ti OR nmr:ab,ti OR mra:ab,ti OR mras:ab,ti OR zeugmatograph*:ab,ti OR 'mr tomography':ab,ti OR 'mr tomographies':ab,ti OR 'mr tomographic':ab,ti OR 'mr imag*':ti,ab,kw OR 'proton spin':ab,ti OR ((magneti*:ab,ti OR 'chemical shift':ab,ti) AND imaging:ab,ti) OR fmri:ab,ti OR fmr:ab,ti OR rsfMRI:ti,ab,kw OR 'computer assisted emission tomography'/exp OR spect:ti,ab,kw OR petscan*:ti,ab,kw OR pet:ti,ab,kw OR (((emission OR positron) NEAR/3 tomograph*):ti,ab,kw) OR radionuclid*:ti,ab,kw OR (('glucose metabolism' NEAR/3 imag*):ti,ab,kw) OR 'cerebrospinal fluid'/exp OR 'cerebrospinal fluid level'/exp OR 'cerebrospinal fluid examination'/exp OR csf:ti,ab,kw OR liquor*:ti,ab,kw OR (((cerebrospinal* OR cerebral) NEAR/3 (fluid* OR biomarker*)):ti,ab,kw) OR 'amyloid beta protein'/exp OR 'amyloid beta protein[1-42]'/exp OR 'amyloid beta protein[1-40]'/exp OR (((amyloid OR a) NEAR/3 (beta* OR î*)):ti,ab,kw) OR ((amyloid NEAR/3 (plaque* OR imag*)):ti,ab,kw) OR 'abeta*':ti,ab,kw OR aÎ*:ti,ab,kw OR amyloidÎ*:ti,ab,kw OR amyloidbeta:ti,ab,kw OR abp:ti,ab,kw OR 'tau protein'/exp OR 'p tau protein'/exp OR 't tau protein'/exp OR 'total tau protein'/exp OR 'phosphorylated tau protein'/exp OR 'phosphorylated tau 181'/exp OR 'phosphorylated tau 181 protein'/exp OR 'phosphorylated tau'/exp OR tau:ti,ab,kw OR tttau:ti,ab,kw OR pttau*:ti,ab,kw OR tau181:ti,ab,kw OR 'neurofilament l'/exp OR 'neurofilament light chain'/exp OR 'neurofilament light chain protein'/exp OR 'neurofilament light protein'/exp OR 'neurofilament light'/exp OR 'neurofilament l*':ti,ab,kw OR nfl:ti,ab,kw OR 'biological marker'/exp OR biomarker*:ti,ab,kw OR (((biological OR diagnostic OR imaging) NEAR/3 marker*):ti,ab,kw) OR 'hippocampal atrophy'/exp OR 'hippocampal volume'/exp OR 'medial temporal atrophy'/exp OR 'brain atrophy'/exp OR 'cortical thickness (brain)'/exp OR 'white matter'/exp OR 'gray matter'/exp OR ((hippocamp* NEAR/3 (atrophy* OR volume)):ti,ab,kw) OR 'medial temporal atrophy':ti,ab,kw OR ((brain NEAR/3 (atrophy* OR shrink* OR abiotrophy*)):ti,ab,kw) OR (((cortex OR cortical) NEAR/3 (thickness OR thinning)):ti,ab,kw) OR 'white matter':ti,ab,kw OR 'gray matter':ti,ab,kw OR hyperintensit*:ti,ab,kw OR wmh:ti,ab,kw	3403012
#3	'area under the curve'/exp OR 'brier score'/exp OR 'computer prediction'/exp OR 'c statistic'/exp OR 'c statistics'/exp OR 'integrated discrimination improvement'/exp OR 'net reclassification improvement'/exp OR 'net reclassification index'/exp OR 'prediction'/exp OR 'predictive model'/exp OR 'predictive modeling'/exp OR 'predictive validity'/exp OR 'predictive value'/exp OR 'regression analysis'/exp OR 'statistical model'/exp OR 'area under the curve':ti,ab,kw OR 'brier score*':ti,ab,kw OR 'c statistic*' OR 'computer prediction':ti,ab,kw OR 'decision curve anal*':ti,ab,kw OR (('net reclassification' NEAR/2 (improvement OR index)):ti,ab,kw) OR (((predict* OR statistical*) NEAR/3 (model* OR validity OR value)):ti,ab,kw) OR 'proportional hazards model*':ti,ab,kw OR 'r square*':ti,ab,kw OR regression:ti,ab,kw OR predict*:ti OR multivariate:ti,ab,kw OR multivariable*:ti,ab,kw	2968462
#4	'sensitivity and specificity'/de OR sensitivity:ab,ti OR specificity:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp OR 'predictive value'/exp OR ppv:ti,ab,kw OR npv:ti,ab,kw	6541201

	OR (((false OR true) NEAR/3 (negative OR positive)):ti,ab)	
#5	#1 AND #2 AND (#3 OR #4) NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT (('adolescent'/exp OR 'child'/exp OR adolescent*:ti,ab,kw OR child*:ti,ab,kw OR schoolchild*:ti,ab,kw OR infant*:ti,ab,kw OR girl*:ti,ab,kw OR boy*:ti,ab,kw OR teen:ti,ab,kw OR teens:ti,ab,kw OR teenager*:ti,ab,kw OR youth*:ti,ab,kw OR pediatr*:ti,ab,kw OR paediatr*:ti,ab,kw OR puber*:ti,ab,kw) NOT ('adult'/exp OR 'aged'/exp OR 'middle aged'/exp OR adult*:ti,ab,kw OR man:ti,ab,kw OR men:ti,ab,kw OR woman:ti,ab,kw OR women:ti,ab,kw))	10308
#6	#5 AND [2010-2024]/py	9043
#7	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*:ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*:ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*:ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*:ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta syntheses*:ti,ab	733409
#8	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3302394
#9	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6767914
#10	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*:ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*:ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*:ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*:ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*:ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (score* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*:ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*:ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*:ab OR 'relative	15326988

	odds':ab OR 'risk ratio':ab OR 'relative risk':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	
#11	#6 AND #7 - SR	470
#12	#6 AND #8 NOT #11 - RCT	1221
#13	#6 AND (#9 OR #10) NOT (#11 OR #12) - observationeel	5920
#14	#11 OR #12 OR #13	7611

Ovid/Medline

#	Searches	Results
1	Cognitive Dysfunction/ or 'mild cognitive impair*.ti,ab,kf. or mci.ti,ab,kf. or ('cognitive impair* adj3 ('no dement*' or 'without dement*' or 'not dement*')).ti,ab,kf. or cind.ti,ab,kf.	65090
2	exp magnetic resonance imaging/ or ("magnetic resonance" and (image or images or imaging)).ti,ab,kf. or mri.ti,ab,kf. or mris.ti,ab,kf. or nmr.ti,ab,kf. or mra.ti,ab,kf. or mras.ti,ab,kf. or zeugmatograph*.ti,ab,kf. or "mr tomography".ti,ab,kf. or "mr tomographies".ti,ab,kf. or "mr tomographic".ti,ab,kf. or 'mr imag*.ti,ab,kf. or "proton spin".ti,ab,kf. or ((magneti* or "chemical shift") and imaging).ti,ab,kf. or fmri.ti,ab,kf. or fmrri.ti,ab,kf. or rsfmri.ti,ab,kf. or exp Tomography, Emission-Computed/ or spect.ti,ab,kf. or petscan*.ti,ab,kf. or pet.ti,ab,kf. or ((emission or positron) adj3 tomograph*).ti,ab,kf. or radionuclid*.ti,ab,kf. or ('glucose metabolism' adj3 imag*).ti,ab,kf. or exp Cerebrospinal Fluid/ or csf.ti,ab,kf. or liquor*.ti,ab,kf. or ((cerebrospinal* or cerebral) adj3 (fluid* or biomarker*)).ti,ab,kf. or exp Amyloid beta-Peptides/ or ((amyloid or a) adj3 beta*).ti,ab,kf. or (amyloid adj3 (plaque* or imag*)).ti,ab,kf. or 'abeta*.ti,ab,kf. or amyloidbeta.ti,ab,kf. or abp.ti,ab,kf. or exp tau Proteins/ or tau.ti,ab,kf. or ttau.ti,ab,kf. or ptau*.ti,ab,kf. or tau181.ti,ab,kf. or exp Neurofilament Proteins/ or 'neurofilament I*'.ti,ab,kf. or nfl.ti,ab,kf. or Biomarkers/ or biomarker*.ti,ab,kf. or ((biological or diagnostic or imaging) adj3 marker*).ti,ab,kf. or (exp Brain/ and exp Atrophy/) or exp Gray Matter/ or exp White Matter/ or (hippocamp* adj3 (atroph* or volume)).ti,ab,kf. or 'medial temporal atrophy'.ti,ab,kf. or (brain adj3 (atroph* or shrink* or abiotroph*)).ti,ab,kf. or ((cortex or cortical) adj3 (thickness or thinning)).ti,ab,kf. or 'white matter'.ti,ab,kf. or 'gray matter'.ti,ab,kf. or hyperintensit*.ti,ab,kf. or wmh.ti,ab,kf.	2354373
3	exp "Sensitivity and Specificity"/ or (sensitivity or specificity).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or Validation Study/ or ((false or true) adj3 (negative or positive)).ti,ab.	5170952
4	Area Under Curve/ or exp Forecasting/ or "Predictive Value of Tests"/ or exp Multivariate Analysis/ or exp Regression Analysis/ or exp Models, Statistical/ or area under the curve.ti,ab,kf. or brier score*.ti,ab,kf. or c statistic*.ti,ab,kf. or computer prediction.ti,ab,kf. or decision curve anal*.ti,ab,kf. or (net reclassification adj2 (improvement or index)).ti,ab,kf. or ((predict* or statistical*) adj3 (model* or validity or value)).ti,ab,kf. or proportional hazards model*.ti,ab,kf. or r square*.ti,ab,kf. or regression.ti,ab,kf. or predict*.ti. or multivaria*.ti,ab,kf.	2623690
5	(1 and 2 and (3 or 4)) not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not ((Adolescent/ or Child/ or Infant/ or adolescen*.ti,ab,kf. or child*.ti,ab,kf. or schoolchild*.ti,ab,kf. or infant*.ti,ab,kf. or girl*.ti,ab,kf. or boy*.ti,ab,kf. or teen.ti,ab,kf. or teens.ti,ab,kf. or teenager*.ti,ab,kf. or youth*.ti,ab,kf. or pediater*.ti,ab,kf. or paediatr*.ti,ab,kf. or puber*.ti,ab,kf.) not (Adult/ or adult*.ti,ab,kf. or man.ti,ab,kf. or men.ti,ab,kf. or woman.ti,ab,kf. or women.ti,ab,kf.))	10633
6	limit 5 to yr="2010 -Current"	9479
7	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or	768680

	((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or syntheses*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or syntheses*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	
8	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2766390
9	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4805971
10	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patiënt* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	5764659
11	6 and 7 - SR	368
12	(6 and 8) not 11 - RCT	1373
13	(6 and (9 or 10)) not (11 or 12) - observationeel	4508
14	11 or 12 or 13	6249

Richtlijn Mild Cognitive Impairment (MCI) – Module 4 Leefstijladviezen

Uitgangsvraag

Wat is de aanbevolen strategie voor het toepassen van leefstijlinterventies voor patiënten met MCI?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

4.1 Wat is de plaats van bewegingsinterventies bij de behandeling van patiënten met MCI?

4.2 Wat is de plaats van voedingsinterventies bij de behandeling van patiënten met MCI?

4.3 Wat is de plaats van gecombineerde voeding- en bewegingsinterventies bij de behandeling van patiënten met MCI?

Introduction

Various studies suggest that a substantial proportion (ranging from 35% to 49%) of all dementia patients could be explained by potentially modifiable risk factors (Ashby-Mitchell, 2017; Livingston, 2024). Frequently reported risk factors are obesity, hypertension, physical inactivity, smoking, and diabetes.

Research has been conducted to assess whether, in patients with mild cognitive impairment (MCI), lifestyle interventions can indeed potentially reduce progression to dementia. Several studies show some (small) positive results or no difference for various non-pharmacological interventions, including certain diets and physical activity (Yassine, 2022; Liu, 2024; Stuckenschneider, 2021).

In current practice, the use and content of lifestyle interventions in patients with MCI varies across hospitals. It is unclear to what extent, what, and how lifestyle interventions should be advised (e.g. which intervention, which frequency). This module evaluates the role of lifestyle interventions after diagnosis of MCI. The cluster focuses on three types of lifestyle interventions: nutrition-, exercise-, and combined interventions.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s): *What is the effectiveness of lifestyle interventions for people with mild cognitive impairment (MCI)?*

Table 1. PICO

Patients	People with MCI
Intervention 1	= Nutritional interventions (Mediterranean diet, MIND diet, ketogenic diet)
Intervention 2	= Physical activity interventions (no Tai Chi, exergaming or traditional Chinese medicine-based exercise)
Intervention 3	= Combination of both nutritional and physical activity interventions
Control	No lifestyle recommendations
Outcomes	Progression to dementia, time to progression to dementia, cognitive functioning/decline, patient satisfaction, quality of life
Other selection criteria	<u>Study design</u> : Systematic reviews <u>Minimal follow-up</u> : 2 years <u>Size study population</u> : ≥ 10 patients per arm <u>Period</u> : from 2000

Relevant outcome measures

The guideline panel considered progression to dementia and time to progression to dementia as **critical** outcome measures for decision making; and cognitive functioning/decline, patient satisfaction, quality of life as an **important** outcome measures for decision making.

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

For all outcome measures the guideline panel defined a 25% difference for dichotomous outcomes ($0.8 \geq RR \geq 1.25$) and 0.5 SD for continuous outcomes as a minimal clinically (patient) important difference:

- Cognitive functioning/decline: $RR \leq 0.8$ or ≥ 1.25 (dichotomous); 0.5 SD (continuous)
- Time to progression to dementia: $RR \leq 0.8$ or ≥ 1.25 (dichotomous); 0.5 SD (continuous)
- Progression to dementia: $RR \leq 0.8$ or ≥ 1.25 (dichotomous); 0.5 SD (continuous)
- Patient satisfaction: $RR \leq 0.8$ or ≥ 1.25 (dichotomous); 0.5 SD (continuous)
- Quality of life: $RR \leq 0.8$ or ≥ 1.25 (dichotomous); 0.5 SD (continuous)

If studies use different rating instruments (e.g. Cognitive functioning could be measures with the validated scales MMSE, MOCA, or ADAS-Cog) to measure the same outcome measure, then the standardized mean difference (SMD) is calculated. For SMDs, results were clinically relevant if they were smaller than -0.5 or higher than 0.5. Based on Cohens D, values of 0.2-0.5 are considered small, values of 0.5-0.8 are considered medium, and values >0.8 are considered large.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2010 until 21 August 2024. The detailed search strategy is listed under the tab '[Literature search strategy](#)'. The systematic literature search resulted in 884 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic reviews in which searches were performed in at least two databases, with a detailed search strategy, risk of bias assessment and results of individual studies available, randomized controlled trials or (observational) comparative studies;
- Studies published between 2019-2024;
- Full-text English or Dutch language publication; and
- Studies according to the PICO.

Initially, 51 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 49 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'). For subquestion 1 'exercise interventions' two systematic reviews were included (Liu, 2024; Wang, 2024). For subquestion 2 'nutrition interventions' and subquestion 3 'combined interventions' no studies were included. For the latter two subquestions an overview in the 'overwegingen' is provided of the studies that were found in the search but were not according to the PICO (subquestion 2: $n=5$; subquestion 3: $n=4$).

Summary of literature (ENG)

1. Subquestion 1 'exercise interventions' - Description of studies

Two systematic reviews were included in analysis of the literature (Liu, 2024; Wang, 2024). Important study characteristics are summarized in Table 2. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen').

Liu (2024) aimed to assess the effect of exercise intervention for elderly with MCI and provide the most effective exercise intervention to slow down cognitive decline. Four international databases (PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library) and four Chinese databases (Chinese National Knowledge Infrastructure, VIP database and Wanfang database) were searched until 25 September 2022. The Cochrane risk of bias tool for assessing risk of bias in randomized trials was used for quality assessment. The study included

20 RCTs with a total of 1393 subjects with MCI, including 733 in the experimental group and 660 in the control group. Studies included in Liu that assessed the effectiveness of any traditional Thai or Chinese exercise (n=4) were excluded. The median intervention period for all studies was 16 weeks. Outcome measure was cognitive function, measured with the Montreal Cognitive Scale (MoCA) (no specific MCID reported).

Wang (2024) aimed to investigate the effects of multicomponent exercise on global cognition in people with MCI. Six electronic databases (PubMed, Medline, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library, and CINAHL) were systematically searched from inception to 1 January 2023. The Cochrane collaborative bias assessment tool was used to assess risk of bias. The study included 20 RCTs with a total of 1155 participants, including 580 in the intervention group and 575 in the control group. Eventually, 8 out of 20 RCTs were included in the current analysis because of various reasons: 5 studies overlapped with Liu (2024), 5 studies did not have a control group as specified in the PICO (low resistance exercise [n=2], pharmacological treatment [n=2], free sports activity [n=1]), one study did not report on any of the outcomes as specified in the PICO, and one study was a manuscript). Outcome measure was cognitive function, measured with the MoCA, Mini-Mental State Examination (MMSE), or Cognitive section of the Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog) (no specific MCID reported).

Table 2. Characteristics of included studies in Liu, 2024.

Author	N at baseline I / C	Diagnostic criteria for MCI	Age	Intervention	Control	Intervention cycle (wk)	Frequency
Liu (2024)							
Li, 2021	42/42	MoCA score < 26, Petersen 2004	>60	Comprehensive sports	HE	24w	30 min/times, 5 times/wk
Chang, 2021	62/47	MoCA score < 26, ADL score < 26	>60	Square dance	-	18w	30 min/times, 3 times/wk
Tao, 2019	17/20	Petersen 2004, MoCA score < 26, ADL score < 18	>60	Walking	HE	24w	60 min/times, 3 times/wk
Wu, 2019	29/31	MMSE score ≤ 30, MoCA score ≤ 26, HIS < 4, NIA-AA 2011	50–85	Aerobic dance	HE	12w	35 min/times, 3 times/wk
Liu, 2017	42/42	MoCA score < 26, MCI confirmed by physicians	≥60	Multi-exercise	Community usual care	12w	30 min/times, 5 times/wk
Song, 2019a	29/30	MCI confirmed by physicians, DSM-IV	≥60	Aerobic dance	Usual care	12w	30 min/times, 4 times/wk
Fei, 2020	41/41	MCI confirmed by physicians, MMSE score ≥ 25, MoCA score ≤ 26	65–85	Sports dance	HE	24w	60 min/times, 3 times/wk
Lü, 2020	22/23	Petersen 2004, MCI diagnosed by physicians, MoCA score < 26, MMSE score > 24	≥60	Dumbbell	-	12w	60 min/times, 3 times/wk
Li, 2016	30/29	Petersen 2004, MoCA score < 26, GDS: 2–3 level, ADL score ≤ 18	≥60	Walking	HE	24w	60 min/times, 3 times/wk
Wang, 2019	41/42	MoCA score 15–24	≥60	Aerobic gymnastics	HE	12w	45 min/times, 5 times/wk
Choi, 2018	30/30	MoCA score < 26	>65	Land kayaking	HE	6w	60 min/times, 2 times/wk
Greblo Jurakic, 2017	14/14	MoCA score 19–25	66–78	Comprehensive sports 30min/time	Pilates 1h/time	8w	3 times/wk
Lazarou, 2017	66/63	Petersen 2004, GDS = 3	55–75	International Standard Dance	-	40w	60 min/times, 2 times/wk
Song, 2019b	60/60	MoCA	>60	Aerobic step	HE	16w	60 min/times, 3 times/wk
Yoon, 2017	n1=14; n2=9; n3=7	MMSE score 20–24, MoCA score < 23	>65	n1: High-speed resistance, n2: Low-speed resistance	Stretch	12w	60 min/times, 2 times/wk
Wang, 2017	11/11	NIA-AA 2011, MMSE score > 24, MoCA score ≤ 26, Berg score > 40	50–85	Aerobic dance	-	12w	35 min/times, 5 times/wk
Wang, 2024							
Wang, 2020	57/54	Portret 2006	≥60	Structured limbs-exercise program	HE	24w	60 min/times, 3 times/wk
Bademli, 2019	30/30	SMMSE score 23-24	>65	Physical activity program including	Continued their daily	20w	80 min/times, 3,4,7 times/wk

				rhythmic exercises and free walking			
Hong, 2018	10/12	Subjective memory complaint, able to engage in normal activities of daily living (S-IADL scale), normal general cognitive function, objective memory impairment based on age and education level, not having dementia (according to DSM-IV-TR)	>65	Resistance exercise	Maintain their current lifestyle	12w	60 min/times, 2 times/wk
Zhu, 2018	27/27	NIA-AAA 2011, MMSE score $\geq$ 25, MoCA score $\leq$ 26	50-85	Aerobic dance intervention	Usual care	24w	35 min/times, 3 times/wk
Lü, 2016	22/23	MMSE score $\geq$ 24, MoCA score $<$ 26, ADL score $<$ 26	$\geq$ 65	Dumbbell training	Maintain their regular lifestyle	12w	60 min/times, 3 times/wk
Thaiyanto, 2021	20/20	Normal MSET10 score (depending upon education level), MoCA score $<$ 23	$\geq$ 65	Multicomponent exercise intervention (aerobic, resistance and balance training)	Maintain their routine lifestyle	12w	60 min/times, 3 times/wk
Nascimento, 2015	24/21	Petersen 2004	$\geq$ 60	Multimodal physical exercise program	Did not perform physical activity	24w	60 min/times, 3 times/wk
Khattak, 2022	29/30	MMSE score 18 – 23	60-70	Aerobic walking	Stretching	6w	40-50 min/times, 5 times/wk

Abbreviations: ADL = activity of daily living scale; Berg = Berg balance scale; CDR = clinical dementia rating; DSM-IV(-TR) = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (text revision), fourth edition; GDS = geriatric depression scale; HE = health education; HIS = Hachinski/Inchic Score; MCI = mild cognitive impairment; MMSE = mini-mental state examination; MoCA = Montreal cognitive assessment; MSET10 = Mental State Exam T10; NIA-AA-2011 = National Institute on Aging and Alzheimer Association, 2011; S-IADL = Seoul Instrumental Activities of Daily Living scale; SMMSE = standardized mini-mental state examination.

2. Subquestion 2 'nutrition interventions' - Description of studies; 3. Subquestion 3 'combined interventions' - Description of studies

No studies were found conform de PICO and could be included.

5 1. Subquestion 1 'exercise interventions' - Results

1.1. Cognitive functioning

All studies included in Liu (2024) and Wang (2024) reported on the outcome measure cognitive functioning assessed by using the MoCA (range: 0-30), standardized MMSE (SMMSE) (range: 0-30) or ADAS-Cog (range: 0-70). Higher MoCA and SMMSE scores represent greater cognitive function, whereas higher ADAS-Cog scores indicate greater cognitive impairment. ADAS-Cog scores were converted before pooling the data.

The pooled data show a standardized mean difference (SMD) of 1.06 (95%CI 0.72 to 1.41) in favour of exercise interventions (*Figure 1*). This difference is considered clinically relevant (assuming the threshold of 0.5 SD). SMD was used due to the lack of uniform diagnostic criteria for MCI, inconsistent measurement time points of the outcome, and the of different instruments to assess cognitive function.

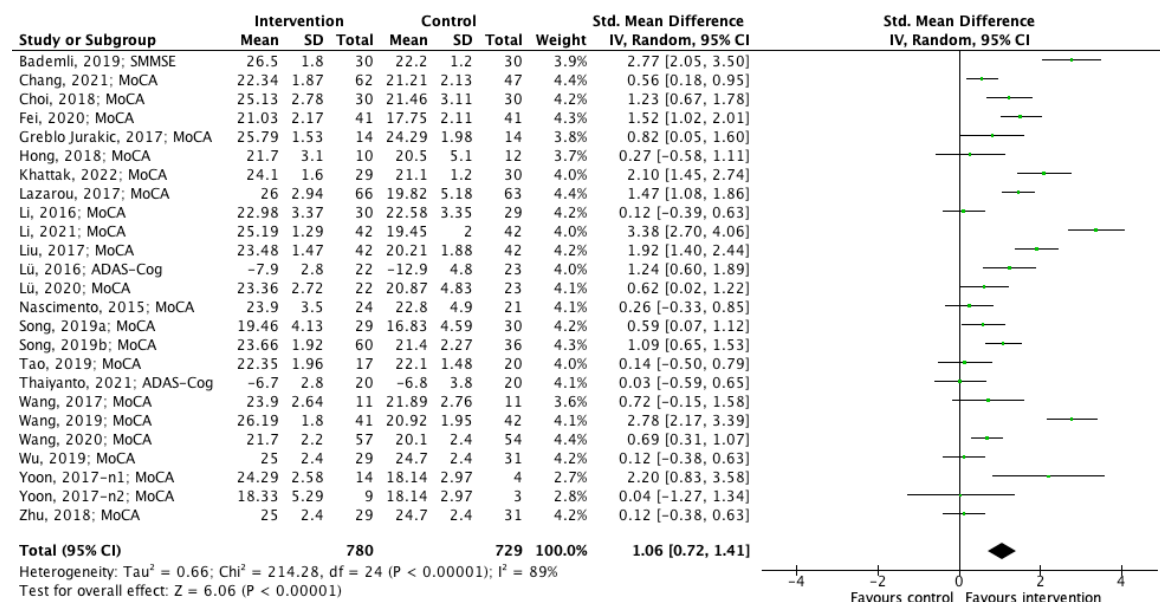


Figure 1: The effect of exercise interventions on cognitive functioning.

Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

1.2. Quality of life

Two studies included in Liu (2024) and Wang (2024) and one study included in Wang (2024) reported on the outcome measure quality of life. Chang (2021) reported on quality of life assessed by using the Short-Form 12 Health Survey (SF-12) (range: 0-100), in which higher scores indicate better quality of life. Song (2019b) reported on quality of life assessed by using the Quality of Life-Alzheimer's disease (Chinese version, QOL-AD-C) (range: 13-52). Higher scores on the QOL-AD-C indicate better quality of life. Zhu (2018) assessed quality of life by the Short-Form 36 Health Survey (SF-36) (range: 0-149), in which higher scores reflect better quality of life.

The pooled data show a SMD of 0.55 (95%CI 0.12 to 0.99) in favour of exercise interventions (*Figure 2*). This difference is considered clinically relevant (assuming the threshold of 0.5 SD). SMD was used due to the lack of uniform diagnostic criteria for MCI, inconsistent

measurement time points of the outcome, and the usage of different instruments to assess quality of life.

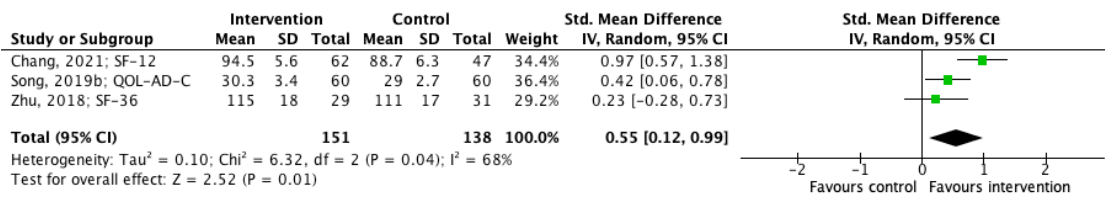


Figure 2: The effect of exercise interventions on quality of life.
Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistic heterogeneity; CI: confidence interval.

1.3. Progression to dementia, 1.4. Time to progression to dementia, 1.5. Patient satisfaction

None of the studies included in Liu (2024) or Wang (2024) reported on the outcome measures progression to dementia, time to progression to dementia, and patient satisfaction.

2. Subquestion 2 ‘nutrition interventions’ – Results; 3. Subquestion 3 ‘combined interventions’ – Results

No studies were found.

Summary of Findings

1. Summary of Findings table: Exercise interventions in patients with MCI

Population: People with MCI

Intervention: Exercise interventions

5 Comparator: No exercise interventions

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Summary
		Exercise interventions	No exercise interventions		
Progression to dementia (critical)	-	-		No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of exercise interventions on progression to dementia when compared with no exercise interventions in patients with MCI.
Time to progression to dementia (critical)	-	-		No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of exercise interventions on time to progression to dementia when compared with no exercise interventions in patients with MCI.
Cognitive functioning (important)	Measured by MoCA, SMMSE and ADAS-Cog. Based on data from 1509 participants in 24 studies.	(Mean) -	(Mean) -	Low Due to serious risk of bias*, Due to serious inconsistency ¹	Exercise interventions may slow progression of cognitive decline when compared with no exercise interventions in patients with MCI. <i>(Liu, 2024; Wang, 2024)</i>
		Difference: SMD 1.06 higher (CI 95% 0.72 fewer – 1.41 higher)			
Quality of life (important)	Measured by SF-12, QOL-AD-C and SF-36. Based on data from 289 participants in 3 studies.	(Mean) -	(Mean) -	Low Due to serious risk of bias*, Due to serious imprecision ²	Exercise interventions may improve quality of life when compared with no exercise interventions in patients with MCI. <i>(Liu, 2024; Wang, 2024)</i>
		Difference: SMD 0.55 higher (CI 95% 0.12 fewer – 0.99 higher)			
Patient satisfaction (important)	-	-		No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of exercise interventions on patient satisfaction when compared with no exercise interventions in patients with MCI.

¹**Risk of Bias: serious.** Due to lack of blinding, missing information about the randomization procedure. **Inconsistency: serious.** Due to conflicting results.

²**Risk of Bias: serious.** Due to lack of blinding, missing information about the randomization procedure. **Imprecision: serious.** Due to overlap of confidence interval with border of clinical relevance.

**For further details, see risk of bias table in the appendix*

2. Summary of Findings table: Nutrition interventions in patients with MCI; 3. Summary of Findings table: Combined interventions in patients with MCI

No results found conform PICO.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

1. Bewegingsinterventies

Kwaliteit van bewijs

Er zijn voor deze module over bewegingsinterventies twee systematic reviews (Liu, 2024; Wang, 2024) gevonden, waarin beweeginterventies bij personen met MCI werden vergeleken met een controlegroep zonder beweeginterventies, ten aanzien van cognitief functioneren en kwaliteit van leven.

De overall kwaliteit van bewijs is laag. Dit betekent dat we onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de belangrijke uitkomstmaten cognitief functioneren en kwaliteit van leven. Voor de cruciale uitkomstmaten werden geen resultaten gevonden.

In geen van de twee reviews is, conform de PICO, de RCT van Stuckenschneider (2021) meegenomen (een studie naar multicomponent beweeginterventie bij mensen met MCI, waarbij de beweeginterventie na 1 jaar niet leidde tot verbetering).

Er is afgewaardeerd vanwege:

- Risk of Bias: methodologische beperkingen waaronder ontbreken van de blindering en ontbrekende informatie over de randomisatieprocedure
- Inconsistentie: inconsistentie van de resultaten.
- Imprecisie: onnauwkeurigheid, omdat het betrouwbaarheidsinterval één grens van klinische relevantie overschrijdt.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Er zijn voor deze module over bewegingsinterventies twee systematic reviews (Liu, 2024; Wang, 2024) gevonden, waarin beweeginterventies bij personen met MCI werden vergeleken met een controlegroep zonder beweeginterventies, ten aanzien van cognitief functioneren en kwaliteit van leven.

Bij de interpretatie van de resultaten is het van belang om onderscheid te maken tussen statistische significantie en klinische relevantie. Voor enkele vaak gebruikte uitkomstmaten in MCI en milde AD, zoals de ADAS-Cog14 (waar een verschil van 2-4 punten mogelijk klinisch relevant is op een schaal van 0-90) en de CDR-SB (waar een verschil van 1 punt, of 1-2 punten voor MCI en milde AD, als mogelijk klinisch relevant verschil wordt beschouwd), is enige informatie over effectgroottes beschikbaar (Andrews, 2019; Schrag, 2011). Voor andere schalen (e.g. ADCS-ADL-MCI, ADCOMS) welke worden gebruikt door Liu (2024) en Wang (2024) is bij het cluster geen literatuur bekend over klinisch relevante verschillen.

Omdat er onvoldoende bekende afkapwaarden voor minimaal klinisch relevante verschillen zijn en deze per patient anders gewaardeerd kunnen worden, zijn voor deze huidige richtlijnmodule daarom de gangbare standaarden gebruikt (dichotome uitkomstmaten: $0.8 \geq RR \geq 1.25$, continue uitkomstmaten: 0.5 SD) gebruikt.

Uit beide studies (Liu, 2024; Wang, 2024) blijkt dat het risico op nadelige effecten door bewegingsinterventies bij personen met MCI zeer laag is en dat er mogelijk een positief netto effect bestaat. Daarnaast geven beide studies aan dat het effect van bewegingsinterventies op zowel cognitief functioneren als kwaliteit van leven mogelijk klinisch relevant is. Hierbij acht het cluster het belangrijk te benadrukken dat de literatuur geen uitspraken doet over het effect van bewegingsinterventies op de progressie van MCI naar dementie.

Daarnaast wordt bewegingsinterventie, los van het mogelijke effect op het cognitief functioneren, aanbevolen vanwege de bredere gezondheidsvoordelen, zoals een verbeterde cardiovasculaire gezondheid, een lagere kans op mobiliteitsproblemen en een positief effect op de algehele fysieke en mentale gezondheid.

Voor een overzicht van de algemene Nederlandse beweegrichtlijnen die adviseren hoeveel beweging nodig is voor een goede lichamelijke en mentale gezondheid, verwijst het cluster naar de Nederlandse beweegrichtlijnen

([https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2017/08/22/beweegrichtlijnen-](https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2017/08/22/beweegrichtlijnen-2017)

5 [2017](https://www.kenniscentrumsportenbewegen.nl/beweegrichtlijnen/)) en het Kenniscentrum Sport en Bewegen

(<https://www.kenniscentrumsportenbewegen.nl/beweegrichtlijnen/>).

2. Voedingsinterventies

Kwaliteit van bewijs

10 Er zijn geen studies gevonden naar het effect van voedingsinterventies (Mediterraan, ketogeen of MIND dieet) op zowel de cruciale als belangrijke uitkomstmaten bij mensen met MCI (conform de PICO). Er kan daarom geen uitspraak worden gedaan over de kwaliteit van het bewijs en de bewijskracht.

15 Het cluster heeft wel oriënterend gekeken naar systematic reviews (n=5, zie *Tabel 3*) die over voedingsinterventies gaan. Deze studies geven inzicht in hoeverre voedingsinterventies kunnen bijdragen in patiënten met MCI.

20 De vijf systematic reviews (Devranis, 2023; Price, 2023; Bohnen, 2023; García-Casares, 2021; Gutierrez, 2021) geven aan dat voedingsinterventies veelbelovende leefstijlinterventies kunnen zijn om cognitieve functies bij mensen met MCI te behouden/verbeteren. De effectiviteit van interventies lijkt af te hangen van factoren zoals de aard en naleving van het eetpatroon, en gebruik van specifieke voedingsmiddelen en voedingssupplementen.

25 Voedingsinterventies (zowel een Mediterraan, ketogeen of MIND dieet) lijken een positief effect te hebben op cognitieve functies, maar hier ligt een kennislacune. Daarnaast is er onvoldoende inzicht op potententiele schadelijke effecten van bijvoorbeeld het ketogeen dieet.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

30 Observationele studies suggereren dat voeding cognitieve voordelen kan bieden, maar systematische reviews van gerandomiseerde trials tonen grotendeels geen significant effect op cognitieve uitkomsten, met inconsistenties en beperkingen (Yassine, 2022). Door unieke uitdagingen in voedingsonderzoek zijn high-quality trials beperkt. Gezien deze unieke uitdagingen is het onduidelijk of de effecten van voeding op het cognitief functioneren onafhankelijk zijn of vertekend zijn door andere factoren zoals bijvoorbeeld beweging. Epidemiologische studies wijzen echter op onafhankelijke effecten van voeding, los van fysieke activiteit (Yassine, 2022; Scarmeas, 2009).

40 Voor een overzicht van de reguliere voedingsadviezen die adviseren welke voeding geadviseerd wordt voor een goede lichamelijke en mentale gezondheid alsmede een toelichting op het mediterrane, mind of ketogeen dieet, verwijst het cluster naar het Voedingscentrum (www.voedingscentrum.nl).

3. Gecombineerde voeding- en bewegingsinterventies

Kwaliteit van bewijs

45 Er zijn geen studies gevonden naar het effect van gecombineerde voeding- en bewegingsinterventies op zowel de cruciale als belangrijke uitkomstmaten bij mensen met MCI (conform de PICO). Er kan daarom geen uitspraak worden gedaan over de kwaliteit van het bewijs en de bewijskracht.

50 Het cluster heeft wel oriënterend gekeken naar systematic reviews (n=4, zie *Tabel 4*) die over gecombineerde voeding- en bewegingsinterventies gaan. Deze studies geven inzicht in hoeverre gecombineerde interventies bijdragen aan de behandeling van patiënten met

- Multicomponent- en gecombineerde interventies (beweging en voeding) studies ontbreken. De vier systematic reviews (Ding, 2023; Xue, 2023; Shao, 2022; Liu, 2021) impliceren dat bewegingsinterventies veelbelovende leefstijlinterventies vormen om cognitieve functies bij mensen met MCI te bevorderen. De effectiviteit van interventies lijkt af te hangen van
- 5 factoren zoals frequentie, intensiteit, duur, setting en type. Er zijn aanwijzingen dat een gepersonaliseerde aanpak bij de inzet van gecombineerde leefstijlinterventies een positief effect kan hebben op het verbeteren van cognitief functioneren. Een gepersonaliseerde aanpak houdt in dat de begeleiding wordt verzorgd door een leefstijlcoach en een verpleegkundige, waarbij persoonlijke doelen worden opgesteld en
- 10 gevolgd. Deze aanpak zorgt voor een meer op maat gemaakte ondersteuning die beter aansluit bij de individuele behoeften van de patiënt (Yaffe, 2023). Multicomponent- en gecombineerde interventies (beweging en voeding) lijken een positief effect te hebben op cognitieve functies, maar hier ligt een kennislacune.
- 15 Balans tussen gewenste en ongewenste effecten
Het is onduidelijk of er een synergistisch effect is van gecombineerde voeding- en bewegingsinterventies. Derhalve doet het cluster geen aanbevelingen rondom het toepassen van deze gecombineerde voeding- en bewegingsinterventies.
- 20 Studies naar het effect van gecombineerde leefstijlinterventies lopen op dit ogenblik. Deze studies richten zich op mensen zonder cognitieve stoornissen maar met modificeerbare risicofactoren voor dementie, en zijn gebaseerd op de Finger trial. Wereldwijd lopen meerdere studies. In Nederland is dit de FINGER-NL studie, die beweging, voeding, mindfulness-stress, bloeddruk- en cholesterolverlaging (indien verhoogd), slaap, en cognitieve training combineert (Deckers, 2024). Drie belangrijke afgeronde gecombineerde
- 25 leefstijlinterventie studies zijn benoemd in *Tabel 5* (Yassine, 2022).

Tabel 3. Voedingsinterventies: Overzicht van fulltext beoordeelde studies, die niet aan de PICO voldoen (in Engels).

Study	Design	Aim	Population	Intervention	Comparator	Search period (databases)	Outcomes	Conclusion authors	Comment PICO
Devranis, 2023	SR	To summarize the evidence of three dietary patterns (i.e. the Mediterranean diet, the ketogenic diet, the MIND diet) for the prevention of cognitive decline.	Patients over 40 years old	Mediterranean (n=11 RCTs), ketogenic (n=7 RCTs), MIND (n=1 RCT)	Not specified (various)	Until January 2022 (PubMed, ScienceDirect, Web of Science)	Cognitive outcomes (e.g. MMSE)	All three dietary interventions have been shown to slow the rate of cognitive decline in the included studies. - The Mediterranean diet was shown to be beneficial for global cognition after 10 weeks of adherence. - The ketogenic diet had a beneficial effect for patients with diabetes mellitus and improved verbal recognition. - The MIND diet showed benefits in obese patients, improving working memory, verbal recognition, memory and attention.	Wrong P (no patients with MCI)
Price, 2023	SR	To clarify the potential benefits of the ketogenic diet for symptom management or disease modification in patients with Parkinson's disease, Alzheimer's disease, or MCI.	Adults aged 18 years or older with a diagnosis of PD, AD or MCI	Diet interventions or supplements that can induce a state of ketosis (n=15; 11 RCTs and 4 experimental)	Not specified (various)	N.R. (PubMed, Scopus, Google Scholar)	- Symptom or disease progression of PD, AD or MCI - Functioning - Quality of life	Ketogenic therapies have promise in PD, AD, and MCI for symptom improvement although larger studies are needed to support their implementation in clinical practice.	Wrong P, wrong comparison (only 5/15 studies in patients with MCI; but with wrong comparison: Modified Atkins diet, low vs high carbohydrate diet, ketogene drank vs sunflower oil, MCT vs canola oil)
Bohnen, 2023	SR	To review the current level of evidence supporting the clinical utility of ketogenic interventions in MCI, AD, and PD.	Subjects with MCI, AD, or PD.	Ketogenic interventions (n=10 AD, n=3 MCI, n=5 PD)	Not specified (various)	N.R. (from 2005 in Pubmed)	- Cognition, - brain AcAc FDG PET, MRI - Processing speed, - Cardiometabolic and inflammatory - biomarkers	Ketogenic interventions are probably effective for cognitive improvement in patients with mild-to-moderate AD who are APOε4- and in patients with MCI. Taking all considerations into account, we recognize the potential for a multidimensional model geared toward optimizing the effectiveness of ketogenic interventions as dictated by clinical setting.	Wrong P (too broad), unclear selection criteria, no search strategy, no pooled data of outcomes.
García-Casares, 2021	SR + MA	To determine the effects of a higher adherence to Mediterranean on MCI and AD.	Non-AD participants but with AD risk	Mediterranean diet (n=11 in MA)	Not specified (various)	Until June of 2021 (PubMed, Scopus and The Cochrane Library Plus)	- Adherence to Mediterranean diet - Cognitive Function - MRI Volumetry - Alzheimer's Disease Risk, Incidence, or Progression from Mild Cognitive Impairment	Higher adherence to Mediterranean diet reduce the risk to develop MCI and AD.	Wrong studies (only association studies included, MD adherence and MCI / AD risk)

Gutierrez, 2021	SR	To evaluate the impact of dietary counselling interventions, food-based interventions and dietary supplementations on cognitive function in adults with or without cognitive impairment.	Adults with or without MCI, no previous diagnoses of AD	Dietary interventions: - Diet Counselling Interventions (n = 5) - Food-Based Interventions (n = 7) - Dietary Supplement Interventions (n = 49)	Not specified (various)	January 2018-July 2021 (Pubmed)	Cognitive functioning	- The studies included in this review support that healthy dietary patterns, specific foods and dietary supplements can (a) improve memory, language, attention and concentration, executive functions, psychomotor speed and further cognitive domains, and (b) increase blood perfusion in areas typically related to AD. - It confirms the beneficial role of the Mediterranean diet, plant foods and protein-rich supplements, some amino acids and minerals, polyphenols and the combination of them, as well as other types of dietary supplements.	Wrong P; wrong comparison (14/61 studies in patients with MSI, but with wrong comparisons: wel/geen olive oil, cheeses, vitamin D, probiotics, vish oil, foliumzuur, aminozuren)
-----------------	----	--	---	---	-------------------------	---------------------------------	-----------------------	--	--

Tabel 4. Gecombineerde voeding- en bewegingsinterventies: Overzicht van fulltext beoordeelde studies, die niet aan de PICO voldoen (in Engels).

Study	Design	Aim	Population	Intervention	Comparator	Search period (Databases)	Outcomes	Conclusion authors	Comment PICO
Ding, 2023	SR + MA	To examine the effectiveness of lifestyle medicine on cognitive functions among people with MCI and dementia	Patients with MCI (≥50 years)	Single-component or multicomponent lifestyle intervention (n=65: n=41 on MCI*, n=22 on dementia, n=2 studies both) *n=40 on lifestyle interventions	Active (e.g., balance, toning, stretching, or social activities) or passive control (care as usual, waitlist).	Until June 2022 (PubMed, PsycINFO, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science, Scopus)	Cognitive outcomes in at least one cognitive domain	- Exercise was the most promising lifestyle intervention that improved various cognitive functions among people with MCI and dementia. - Due to the lack of RCTs on dietary patterns, the effectiveness of diet interventions was not examined. - In conclusion, the exercise component of lifestyle medicine can be an effective and clinically significant intervention for protecting people with MCI and dementia against cognitive declines.	No studies included on nutrition, no quality assessment performed.
Xue, 2023.	SR	To summarize and evaluate the impact of non-pharmacological interventions on MCI in elderly.	Patients with MCI (≥60 years)	Both non-pharmacological and pharmacological approaches, investigating the effects of acupuncture, massage, auricular pressure, acupuncture point moxibustion, dietary interventions, and exercise interventions on MCI, along with their respective comparisons. 3 SRs included: Li 2017	Not specified (various)	2017 until 2023 (Zhiwei, Wanfang, PubMed, CINAHL, Web of Science, Cochrane Library).	Cognitive function	Non-pharmacological interventions, like acupuncture, cognitive exercises, and exercise, show promise in mild cognitive impairment among the elderly. They enhance cognitive function and daily living while maintaining safety. Acupuncture notably improves MoCA scores, supported by robust evidence.	Wrong design (systematic review of systematic reviews and meta-analyses); Wrong I (acupuncture, Chinese medicine exercises)

				(n=15 acupuncture), Wei 2020 (n=15 Cognitive interventions/physical exercise/integrated Interventions), Su 2022 (n=23 Chinese medicine exercises)					
Shao, 2022	SR + MA	- To examine the overall effect size of NPIs on cognitive function in individuals with MCI; - To determine whether the cognitive function is influenced by the prescription variables of every specific intervention; - To determine whether intervention characteristics influence the effects of NPIs on cognitive function among people with MCI.	Adults with MCI	At least one non-pharmacological intervention (n=41)	Any intervention different from the intervention group or the control group with less impact on cognitive function	Until April 2020 (PubMed, Embase, the Cochrane Library, PsycINFO, CNKI, Wanfang)	Any validated assessment scale (e.g. MMSE)	- The effectiveness of cognitive intervention is significantly influenced by frequency, time, period, delivery mode and setting. - The effectiveness of physical exercise is significantly influenced by frequency, intensity, type, time, period, delivery mode and setting. - The effectiveness of multicomponent intervention is significantly influenced by frequency, time, period and setting. - The effectiveness of nutrition intervention is significantly influenced by dose and type.	No studies included regarded combined interventions.
Liu, 2021	SR + MA	To evaluate the effect of nutrition combined physical exercise interventions on age-related cognitive decline.	Healthy adults (aged ≥65 years) with cognitive dysfunction or diagnosed as MCI but not meeting diagnostic criteria for dementia.	Multiple interventions, including nutrition and exercise (n=6 RCTs)	Placebo	Until December 2019 (PubMed, Embase, The Cochrane Library, Web of Science, Science Direct, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP Information, China Biological Medical Database (CBM), Wanfang)	Cognitive function)e.g. MMSE), functions of different cognitive domains (memory, executive function, attention and information processing speed).	Nutrition combined exercise interventions can improve global cognitive function in the aged with cognitive decline.	Includes only one study on the combination of nutrition and physical exercise, but wrong intervention (DHA/EPA intake; no Mediterranean/MIND/ketogenic diet)

Tabel 5. Samenvatting van drie belangrijke gecombineerde leefstijlinterventies voor ter preventie van dementie, gebaseerd op Yassin (2022) (in Engels).

	PREDIVA	FINGER	MAPT
Country	The Netherlands	Finland	France
Participant age (years)	70–78	60–77	≥70
Sample size	3526	1260	1680
Intervention	1890 in the multidomain cardiovascular intervention; 1636 in intervention; 629 in the control group (usual care)	631 in the multidomain group (general health advice)	420 in the multi-domain intervention (physical activity, cognitive training, and nutritional advice) with placebo; 417 in the multi-domain intervention with omega-3 polyunsaturated fatty acids; 423 in the omega-3 polyunsaturated fatty acid alone group; 420 in the placebo alone group
Original duration (years)	6-8	2	3
Outcome	Clinically assessed; dementia incidence; disability score	Neuropsychological test battery Z score	Z score combining 4 cognitive tests; disability score; frailty score
Authors conclusion	A nurse-led multidomain intervention showed no dementia reduction in older adults, possibly due to low baseline risks and high usual care standards; future studies should target selected groups.	This large RCT suggests multidomain interventions may improve or maintain cognitive function in at-risk elderly individuals from the general population.	Neither multidomain intervention nor polyunsaturated fatty acids significantly impacted cognitive decline over three years in elderly individuals with memory complaints; optimal strategies and populations need identification.
Comments (Yassine, 2022)	The study featured a large, representative population with average dementia risk, long duration, low-intensity intervention, and clinically relevant but insensitive outcomes.	The study had a population with high dementia risk, a small sample size, and a short duration; the outcome was sensitive, and the intervention intense.	The study had a large sample size, a long duration, and a heterogeneous population (higher reserve, low vascular and low dementia risk); the outcomes were sensitive; the nutrition intervention could have been of better content and intensity.
Reference	Moll van Charante EP, et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. <i>Lancet</i> . 2016 Aug 20;388(10046):797-805. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30950-3)	Ngandu T, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. <i>Lancet</i> . 2015 Jun 6;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5)	Andrieu S, et al. MAPT Study Group. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. <i>Lancet Neurol</i> . 2017 May;16(5):377-389. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30040-6)

FINGER=Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability. MAPT=Multi-domain Alzheimer's Prevention Trial. PREDIVA=Prevention of Dementia by Intensive Vascular care.

Algemeen: 1. Bewegingsinterventies; 2. Voedingsinterventies; 3. Gecombineerde voeding- en bewegingsinterventies

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

- 5 Leefstijlinterventies, waaronder beweeginterventies en voedingsinterventies, hebben een bewezen positief effect op de algehele gezondheid en het welzijn van patiënten (Gezondheidsraad, 2017; Gezondheidsraad, 2015; [beweegrichtlijnen](#); [voedingsadviezen](#)). Er zijn daarnaast aanwijzingen dat deze interventies een klinisch relevant effect kunnen hebben op cognitief functioneren en kwaliteit van leven bij mensen met MCI.
- 10 Beweeg- en voedingsinterventies kennen een laag risico op nadelige effecten en kunnen laagdrempelig worden ingezet. Een belangrijke uitdaging is echter dat het realiseren van een duurzame leefstijlverandering complex is. Gedragsverandering vraagt om langdurige inzet en motivatie van de patiënt, waarbij steun vanuit de sociale omgeving een cruciale rol speelt. Het betrekken van naasten en zorgverleners kan bijdragen aan het succes van leefstijlinterventies.
- 15 Samenvattend, acht het cluster de gewenste effecten op patiëntrelevante uitkomstmaten mogelijk aanwezig, de literatuur laat immers geen sterke consistente resultaten zien. De ongewenste effecten op patiëntrelevante uitkomstmaten zijn echter verwaarloosbaar en wegen niet tegen de mogelijke voordelen op.

Kostenaspecten

- 20 Beweeg- en voedingsinterventies kunnen bijdragen aan een vermindering van medische en ziekenhuiskosten op de lange termijn door het verbeteren van de algehele gezondheid van de patiënt. Er ligt een kennislacune of de uiteindelijke interventie kosteneffectief zal zijn.

Gezondheidsgelijkheid

- 25 Bij leefstijlveranderingen speelt de sociale omgeving een cruciale rol. Steun van familie, vrienden en zorgverleners kan het succes van beweeg- en voedingsinterventies aanzienlijk vergroten. Echter, niet alle patiënten hebben dezelfde mate van ondersteuning, wat kan leiden tot ongelijkheid in de effectiviteit van deze interventies.
- 30 Daarnaast kan de sociaaleconomische status een belangrijke belemmering vormen. Mensen met een lagere sociaaleconomische status hebben mogelijk minder toegang tot sportfaciliteiten, gezondheidsvoorlichting en ondersteuning bij gedragsverandering. Bovendien zijn de kosten van gezonde voeding vaak hoger dan die van minder gezonde alternatieven, wat kan leiden tot financiële barrières voor patiënten met beperkte middelen.
- 35 Bij de implementatie van leefstijlinterventies is het daarom van belang om rekening te houden met deze ongelijkheden en te streven naar toegankelijke en betaalbare opties voor alle patiënten.

Aanvaardbaarheid

- 40 Een belangrijk aandachtspunt bij de implementatie van gecombineerde leefstijlinterventies is de preventieparadox (Martin, 2025). Dit houdt in dat interventies gericht op het verbeteren van de gezondheid op populatieniveau mogelijk niet direct merkbare voordelen opleveren voor individuen die al in goede gezondheid verkeren, terwijl ze juist het grootste effect hebben voor de risicogroepen. Dit kan leiden tot een lage aanvaardbaarheid van de interventie bij gezonde personen, aangezien zij het gevoel
- 45 kunnen hebben dat de interventie voor hen niet noodzakelijk is. Het is daarom van belang om de voordelen van dergelijke interventies goed te communiceren en te benadrukken, ook voor gezonde individuen, door te wijzen op de lange-termijn voordelen van preventie en het behoud van gezondheid. Wanneer de voordelen van leefstijlinterventies duidelijk zijn, kunnen patiënten hier zelf actief mee aan de slag gaan en controle nemen over hun eigen
- 50 gezondheid. Dit kan de motivatie vergroten en bijdragen aan een gevoel van eigen regie.

Tegelijkertijd kunnen sommige patiënten moeite hebben met het aanpassen van hun leefstijl door culturele overtuigingen, persoonlijke voorkeuren of een gebrek aan interesse. Om de aanvaardbaarheid te vergroten, is het belangrijk om interventies zoveel mogelijk op maat aan te bieden. Door rekening te houden met individuele behoeften en voorkeuren kan de kans op succes toenemen en wordt beter aangesloten bij de leefwereld van de patiënt.

Een belangrijke kanttekening bij de preventieparadox is dat de verantwoordelijkheid voor preventie bij gezonde personen vaak op populatieniveau ligt via overheidsmaatregelen of interventies in de publieke gezondheidszorg. Artsen en zorgverleners zien voornamelijk individuele patiënten, wat betekent dat zij minder brede impact kunnen maken bij gezonde mensen, terwijl de kosten van individuele interventies relatief hoog zijn. Interventies op populatieniveau, zoals voorlichting of algemene leefstijlprogramma's, het subsidiëren van gezonde voeding door hogere belasting op ongezonde voeding, een strenger beleid gericht op terugdringen van roken, etc. kunnen daarentegen een veel groter effect bereiken tegen lagere kosten. Dit benadrukt het belang van een geïntegreerde benadering van preventie, waarbij zowel individuele zorg als bredere publieke gezondheidsmaatregelen elkaar aanvullen (Martin, 2025).

Ethische aanvaardbaarheid

De interventie lijkt zeker aanvaardbaar voor de betrokkenen. Het cluster voorziet geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

Bij de beweeg- en voedingsinterventies spelen duurzaamheidsaspecten naar verwachting geen grote rol.

Haalbaarheid

Het realiseren van een duurzame leefstijlverandering is complex. Gedragsverandering vraagt om langdurige inzet en motivatie van de patiënt, waarbij steun vanuit de sociale omgeving een cruciale rol speelt. Het betrekken van naasten en zorgverleners kan bijdragen aan het succes van leefstijlinterventies.

Leefstijlinterventies kunnen flexibel worden aangepast aan de omstandigheden en behoeften van patiënten. Door interventies op maat aan te bieden, kunnen ze beter aansluiten bij de mogelijkheden en beperkingen van individuele patiënten. Dit vergroot de haalbaarheid en maakt het eenvoudiger om veranderingen in het dagelijks leven door te voeren.

Aanbevelingen

Aanbeveling-1: Bewegingsinterventies

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

- 5 Bewegen volgens de algemene Nederlandse beweegnormen wordt aanbevolen bij patiënten met MCI. Het bewijs in de literatuur is beperkt, maar de bijwerkingen en risico's van de interventie zijn minimaal. Om de aanbevelingen concreter te maken, verwijst het cluster naar algemene Nederlandse beweegnormen en -adviezen.
(<https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2017/08/22/beweegrichtlijnen-2017>) en het Kenniscentrum Sport en Bewegen
10 (<https://www.kenniscentrumsportenbewegen.nl/beweegrichtlijnen/>) .

Eindoordeel: Zwakke aanbeveling voor

Adviseer bewegingsinterventies bij patiënten met MCI conform de gangbare richtlijnen. Er is geen reden om af te zien van de algemene Nederlandse beweegnormen en -adviezen.

Aanbeveling-2: Voedingsinterventies

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

- 15 Goede voeding volgens de algemene voedingsadviezen van het voedingscentrum wordt aanbevolen bij patiënten met MCI. Het bewijs in de literatuur is beperkt, maar de bijwerkingen en risico's van de interventie zijn minimaal. Om de aanbevelingen concreter te maken, verwijst
20 het cluster algemene Nederlandse voedingsadviezen (www.voedingscentrum.nl).

Eindoordeel: Zwakke aanbeveling voor

Adviseer voedingsinterventies bij patiënten met MCI, conform de schijf van vijf of eventueel een Mediterraan- of MIND dieet afhankelijk van de voorkeuren van patiënt. Er is geen reden om af te zien van algemene Nederlandse adviezen van het voedingscentrum.

Aanbeveling-3: Gecombineerde leefstijlinterventies (voeding en beweging)

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

- 25 Er zijn geen studies gevonden naar het effect van gecombineerde voeding- en bewegingsinterventies op zowel de cruciale als belangrijke uitkomstmaten bij mensen met MCI. Studies naar het effect van gecombineerde leefstijlinterventies lopen op dit ogenblik.
30 Hoewel het aannemelijk is dat gecombineerde voeding- en bewegingsinterventies bijdragen aan de goede gezondheid van patiënten met MCI, en dat er een synergistisch effect zal zijn van gecombineerde voeding- en bewegingsinterventies, ontbreekt er op dit moment voldoende wetenschappelijk bewijs waarin dit is aangetoond. Derhalve doet het cluster geen
35 aanbevelingen rondom het toepassen van deze gecombineerde voeding- en bewegingsinterventies.

Eindoordeel: Zwakke aanbeveling voor

De aanbevelingen omtrent de bewegings- en voedingsinterventies kunnen ook gecombineerd gegeven worden bij patiënten met MCI. Er is nog onvoldoende wetenschappelijk bewijs of deze combinaties een synergistisch effect hebben. Derhalve doet het cluster geen aanbevelingen omtrent het toepassen van gecombineerde leefstijl interventies.

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch naar onderzoeken gezocht die de zoekvraag kunnen beantwoorden. Door gebruik te maken van een systematische literatuuranalyse met beoordeling van de bewijskracht is duidelijk geworden dat er binnen deze module nog kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

10 Kennisvraag:

Het cluster heeft voor de drie submodules drie kennisvragen geformuleerd.

- Wat is de (kosten) effectiviteit van bewegingsinterventies als behandeling van patiënten met MCI?
- Wat is de (kosten) effectiviteit van voedingsinterventies als behandeling van patiënten met MCI?
- Wat is de (kosten) effectiviteit van combineerde voeding- en bewegingsinterventies als behandeling van patiënten met MCI?
- Wat is de (kosten)effectiviteit van individuele leefstijladviezen en individuele coaching in vergelijking met adviezen die via publieke gezondheidszorgprojecten worden gerealiseerd?

20

Toelichting:

Gezien de verwachte toename van MCI (Mild Cognitive Impairment) is het van groot belang dat er onderzoek wordt verricht naar niet-medische interventies, zoals goede voeding en lichamelijke activiteit, en het effect daarvan op het verloop van MCI.

- 25 Het ideale onderzoeksdesign zou een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) zijn met vier armen: 1) alleen voedinginterventie, 2) alleen beweeginterventie, 3) zowel voeding- als beweeginterventie, en 4) een controlegroep. Echter, om ook de effecten in de dagelijkse situatie te meten, waarbij motivatie en de sociale omgeving een belangrijke rol spelen, zou er eveneens gekozen kunnen worden voor een observationeel onderzoek. Voorafgaand moet dan goed nagedacht worden over het risico op bias, zodat de studieresultaten wel opgenomen kunnen worden in de richtlijn.

30

Vergelijkend onderzoek naar individuele adviezen en begeleiding ten opzichte van publieke gezondheidszorgprojecten zou kunnen bijdragen aan het bepalen van de meest haalbare en duurzame benadering van preventie op zowel individueel als populatieniveau.

35

Gezien de beperkte middelen en de hoge kosten van de personele inzet voor het ondersteunen van individuele gedragsveranderingen, is het van belang te onderzoeken of publieke gezondheidsinitiatieven, die breder inzetbaar zijn en grotere groepen bereiken, effectiever en kostenefficiënter kunnen zijn.

40

Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse

- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven)



(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling 1: Adviseer bewegingsinterventies bij patiënten met MCI conform de gangbare richtlijnen. Er is geen reden om af te zien van de algemene Nederlandse beweegnormen en -adviezen.	X Sterk (doe/ gebruik) ☐ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L X VL ☐ NG Bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L X VL ☐ NG	☐ ROOD : vul tabel A in ☐ LICHT ROOD : vul tabel A in ☐ ORANJE : gebruik tabel B ☒ LICHT GROEN : vul tabel A in ☐ GROEN : vul tabel A in
Aanbeveling 2: Adviseer voedingsinterventies bij patiënten met MCI, conform de schijf van vijf of eventueel een Mediterraan- of MIND dieet afhankelijk van de voorkeuren van patiënt. Er is geen reden om af te zien van algemene Nederlandse adviezen van het voedingscentrum.	X Sterk (doe/ gebruik) ☐ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☒ NG Bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☒ NG	☐ ROOD : vul tabel A in ☐ LICHT ROOD : vul tabel A in ☐ ORANJE : gebruik tabel B ☒ LICHT GROEN : vul tabel A in ☐ GROEN : vul tabel A in
Aanbeveling 3: De aanbevelingen omtrent de bewegings- en voedingsinterventies kunnen ook gecombineerd gegeven worden. Er is geen wetenschappelijk bewijs, waarmee het onduidelijk is of het een synergistisch effect geeft. Derhalve doet het cluster geen aanbevelingen omtrent het toepassen van gecombineerde leefstijl interventies.	☐ Sterk (doe/ gebruik) X Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☒ NG Bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☒ NG	☐ ROOD : vul tabel A in ☐ LICHT ROOD : vul tabel A in ☒ ORANJE : gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN : vul tabel A in ☐ GROEN : vul tabel A in

Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Aanbeveling – 1	Adviseer bewegingsinterventies bij patiënten met MCI conform de gangbare richtlijnen. Er is geen reden om af te zien van de algemene Nederlandse beweegnormen en -adviezen.		
Aanbeveling – 2	Adviseer voedingsinterventies bij patiënten met MCI, conform de schijf van vijf of eventueel een Mediterraan- of MIND dieet afhankelijk van de voorkeuren van patiënt. Er is geen reden om af te zien van algemene Nederlandse adviezen van het voedingscentrum.		
1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	X Ongewenste praktijkvariatie ☐ Nieuwe evidentie X Anders Toelichting: Praktijk variatie in Nederland en toegevoegde waarden van interventie was onduidelijk.		
2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	☐ < 1000 ☐ < 5000 ☐ 5000-40.000 X > 40.000		
3. Maakt de aanbeveling deel uit van een set van interventies voor hetzelfde probleem?	X Ja: hoe verhoudt deze aanbeveling zich tot de andere aanbevelingen uit deze module/ richtlijn of uit andere richtlijnen(modules)? Dient hier rekening mee gehouden te worden bij de implementatie of kan dit worden gezien als een losstaande aanbeveling? ☐ Nee Toelichting: Deze module bestaat uit drie submodules welke samenhangen met elkaar.		
4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	Voorbeelden	Wat zijn mogelijke belemmerende factoren?	Wat zijn mogelijke bevorderende factoren?
a) Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	<i>Voortschrijding/voortgang in de praktijk, haalbaarheid, geloofwaardigheid, toegankelijkheid, aantrekkelijkheid</i>	Evidence over effectiviteit is beperkt	Laagdrempelig toegankelijk Kan aangepast worden aan de lokale situatie
b) Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	<i>Bewustzijn, kennis, houding, motivatie om te veranderen, gedragsroutines</i>	Eigen overtuigingen individuele zorgverlener Beperkte vaardigheden ten aanzien van ondersteuning gezondheidsvaardigheden van de patiënten	Weinig tijdsintensief om toe te passen in de spreekkamer
c) Patiënt/ cliënt (naasten)	<i>Kennis, vaardigheden, houding, compliance</i>	Effect afhankelijk van gezondheidsvaardigheden van de patiënt en diens omgeving	Projecten in het publieke domein/overheid Persoonlijke motivatie zelfstandig te blijven
d) Sociale context	<i>Mening van collega's, cultuur van het netwerk, samenwerking, leiderschap</i>	Culturele verschillen ten aanzien van preventie	

e) Organisatorische context	<i>Organisatie van zorgprocessen, personeel, capaciteiten, middelen, structuren</i>	Vereist weinig aanpassing van bestaande zorgprocessen.	Projecten in het publieke domein/ overheid
f) Economische en politieke context	<i>Financiële regelingen, regelgeving, beleid (vergoede zorg, betaaltitel)</i>	Individuele regelingen binnen welzijn zijn mogelijk, maar afhankelijk van lokale omstandigheden	Betrekkelijk lage kosten indien uitvoering op grote groepen Druk om middels preventie zorgkosten omlaag te brengen
5. Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk?	☒ Patiënt/ cliënt (naaste) ☒ Professional ☒ Beroepsvereniging ☐ Ziekenhuis(bestuurder) ☐ Zorgverzekeraars/ NZa ☐ Zorginstituut [duiding nodig] ☐ (graag aanvullen met alle relevante partijen, e.g., industrie)		
6. Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag of organisatie om de aanbeveling toe te passen?	Stimuleren van onderzoek. Aanbevelingen opvolgen. Kennisdissiminatie.		
7. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	☒ < 1 jaar ☐ < 2 jaar ☐ < 3 jaar		
8. Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbeveling (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	☐ Ja ☒ Nee		

*Deze aanbeveling komt in aanmerking voor plaatsing op de Implementatie Agenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). In het programma ZE&GG werken patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en overheid samen aan de bewezen beste zorg voor de patiënt. Daarmee is ZE&GG een programma van alle betrokken partijen in de Medisch Specialistische Zorg. FMS is één van deze betrokken partijen.

*De implementatieagenda van ZE&GG bevat onderwerpen over wat de bewezen beste zorg is en die in de dagelijkse zorgpraktijk geïmplementeerd zouden moeten worden. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) hebben landelijke afspraken gemaakt over de implementatie van de onderwerpen van de implementatieagenda. Deze afspraken zijn onderdeel van de zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders.

*Vanuit FMS worden sterke, goed onderbouwde aanbevelingen, getoetst op de behoefte aan een implementatie impuls aangedragen. Voor de beoordeling van onderwerpen uit richtlijnen wordt gekeken naar bovenstaande tabel voor een inschatting van de implementatie impuls. Met de ingevulde implementatietabel kunnen we vanuit FMS de andere HLA-MSZ partijen goed informeren om zo samen te beslissen of de aanbeveling daadwerkelijk op de implementatie agenda zal worden geplaatst.

5

Implementatietabel – Tabel B

Aanbeveling 3 – De aanbevelingen omtrent de bewegings- en voedingsinterventies kunnen ook gecombineerd gegeven worden. Er is geen wetenschappelijk bewijs, waarmee het onduidelijk is of het een synergistisch effect geeft. Derhalve doet het cluster geen aanbevelingen omtrent het toepassen van gecombineerde leefstijl interventies.	Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijndatabase.
--	---

10

Literatuur

- Andrews JS, Desai U, Kirson NY, Zichlin ML, Ball DE, Matthews BR. Disease severity and minimal clinically important differences in clinical outcome assessments for Alzheimer's disease clinical trials. *Alzheimers Dement* (N Y). 2019 Aug 2;5:354-363. doi: 10.1016/j.trci.2019.06.005. PMID: 31417957; PMCID: PMC6690415.
- 5 Ashby-Mitchell K, Burns R, Shaw J, Anstey KJ. Proportion of dementia in Australia explained by common modifiable risk factors. *Alzheimers Res Ther*. 2017 Feb 17;9(1):11. doi: 10.1186/s13195-017-0238-x. PMID: 28212674; PMCID: PMC5316209.
- 10 Bohnen JLB, Albin RL, Bohnen NI. Ketogenic interventions in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease: A systematic review and critical appraisal. *Front Neurol*. 2023 Feb 9;14:1123290. doi: 10.3389/fneur.2023.1123290. PMID: 36846143; PMCID: PMC9947355.
- 15 Deckers K, Zwan MD, Soons LM, Waterink L, Beers S, van Houdt S, Stiensma B, Kwant JZ, Wimmers SCPM, Heutz RAM, Claassen JAHR, Oosterman JM, de Heus RAA, van de Rest O, Vermeiren Y, Voshaar RCO, Smidt N, Broersen LM, Sikkes SAM, Aarts E; MOCIA consortium; FINGER-NL consortium; Köhler S, van der Flier WM. A multidomain lifestyle intervention to maintain optimal cognitive functioning in Dutch older adults- study design and baseline characteristics of the FINGER-NL randomized controlled trial. *Alzheimers Res Ther*. 2024 Jun 13;16(1):126. doi: 10.1186/s13195-024-01495-8. PMID: 38872204; PMCID: PMC11170777.
- 20 Devranis P, Vassilopoulou E, Tsironis V, Sotiriadis PM, Chourdakis M, Aivaliotis M, Tsolaki M. Mediterranean Diet, Ketogenic Diet or MIND Diet for Aging Populations with Cognitive Decline: A Systematic Review. *Life* (Basel). 2023 Jan 6;13(1):173. doi: 10.3390/life13010173. PMID: 36676122; PMCID: PMC9866105.
- 25 Ding Z, Leung PY, Lee TL, Chan AS. Effectiveness of lifestyle medicine on cognitive functions in mild cognitive impairments and dementia: A systematic review on randomized controlled trials. *Ageing Res Rev*. 2023 Apr;86:101886. doi: 10.1016/j.arr.2023.101886. Epub 2023 Feb 18. PMID: 36806378.
- 30 García-Casares N, Gallego Fuentes P, Barbancho MÁ, López-Gigosos R, García-Rodríguez A, Gutiérrez-Bedmar M. Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment and Mediterranean Diet. A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021 Oct 10;10(20):4642. doi: 10.3390/jcm10204642. PMID: 34682764; PMCID: PMC8537524.
- 35 Gezondheidsraad, 2017. *Beweegrichtlijnen 2017*. Gezondheidsraad. Nr. 2017/08. Geraadpleegd: 13 februari 2025. Link: <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2017/08/22/beweegrichtlijnen-2017>
- 40 Gezondheidsraad, 2015. *Richtlijnen goede voeding 2015*. Gezondheidsraad. Nr. 2015/24, Den Haag, 4 november 2015. Geraadpleegd: 13 februari 2025. Link: <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2015/11/04/richtlijnen-goede-voeding-2015>
- 45 Gutierrez L, Folch A, Rojas M, Cantero JL, Atienza M, Folch J, Camins A, Ruiz A, Papandreou C, Bulló M. Effects of Nutrition on Cognitive Function in Adults with or without Cognitive Impairment: A Systematic Review of Randomized Controlled Clinical Trials. *Nutrients*. 2021 Oct 22;13(11):3728. doi: 10.3390/nu13113728. PMID: 34835984; PMCID: PMC8621754.
- 50 Liu T, Li N, Hou Z, Liu L, Gao L, Wang L, Tan J. Nutrition and exercise interventions could ameliorate age-related cognitive decline: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Jul;33(7):1799-1809. doi: 10.1007/s40520-020-01730-w. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33052590.

- Liu X, Liu L, Liu C. Summary of the effect of an exercise intervention on elderly with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Jun 14;103(24):e38025. doi: 10.1097/MD.00000000000038025. PMID: 38875404; PMCID: PMC11175880.
- 5 Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S, Ames D, Banerjee S, Burns A, Brayne C, Fox NC, Ferri CP, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Nakasujja N, Rockwood K, Samus Q, Shirai K, Singh-Manoux A, Schneider LS, Walsh S, Yao Y, Sommerlad A, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet*. 2024 Aug 10;404(10452):572-628. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01296-0. Epub 2024 Jul 31. PMID: 39096926.
- 10 Martin SA, Johansson M, Heath I, Lehman R, Korownyk C. Sacrificing patient care for prevention: distortion of the role of general practice. *BMJ*. 2025 Jan 21;388:e080811. doi: 10.1136/bmj-2024-080811. PMID: 39837625.
- 15 Price S, Ruppert TM. Ketogenic therapies in Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and mild cognitive impairment: An integrative review. *Appl Nurs Res*. 2023 Dec;74:151745. doi: 10.1016/j.apnr.2023.151745. Epub 2023 Oct 28. PMID: 38007248.
- Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX, Stern Y. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 2009 Aug 12;302(6):627-37. doi: 10.1001/jama.2009.1144. PMID: 19671904; PMCID: PMC2765045.
- 20 Schrag A, Schott JM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. What is the clinically relevant change on the ADAS-Cog? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Feb;83(2):171-3. doi: 10.1136/jnnp-2011-300881. Epub 2011 Oct 21. PMID: 22019547.
- Shao Z, Hu M, Zhang D, Zeng X, Shu X, Wu X, Kwok TCY, Feng H. Dose-response relationship in non-pharmacological interventions for individuals with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Nurs*. 2022 Dec;31(23-24):3390-3401. doi: 10.1111/jocn.16240. Epub 2022 Jan 30. PMID: 35098610.
- 25 Stuckenschneider T, Sanders ML, Devenney KE, Aaronson JA, Abeln V, Claassen JAHR, Guinan E, Lawlor B, Meeusen R, Montag C, Olde Rikkert MGM, Polidori MC, Reuter M, Schulz RJ, Vogt T, Weber B, Kessels RPC, Schneider S. NeuroExercise: The Effect of a 12-Month Exercise Intervention on Cognition in Mild Cognitive Impairment-A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Front Aging Neurosci*. 2021 Jan 14;12:621947. doi: 10.3389/fnagi.2020.621947. PMID: 33519425; PMCID: PMC7840533.
- 30 Wang Z, Xu X, Yang X, Wang SS, Zhou Y, Li Y. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in persons with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2024 Oct;158:104843. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2024.104843. Epub 2024 Jun 24. PMID: 39116586.
- 35 Xue H, Li Y, Xu Z. A Systematic Review and Evaluation of Non-Pharmacological Interventions for Elderly Patients with Mild Cognitive Impairment. *Altern Ther Health Med*. 2023 Oct;29(7):74-79. PMID: 37632951.
- 40 Yaffe K, Vittinghoff E, Dublin S, Peltz CB, Fleckenstein LE, Rosenberg DE, Barnes DE, Balderson BH, Larson EB. Effect of Personalized Risk-Reduction Strategies on Cognition and Dementia Risk Profile Among Older Adults: The SMARTR Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2024 Jan 1;184(1):54-62. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.6279. PMID: 38010725; PMCID: PMC10682943.
- 45 Yassine HN, Samieri C, Livingston G, Glass K, Wagner M, Tangney C, Plassman BL, Ikram MA, Voigt RM, Gu Y, O'Bryant S, Minihiene AM, Craft S, Fink HA, Judd S, Andrieu S, Bowman GL, Richard E, Albeni B, Meyers E, Khosravian S, Solis M, Carrillo M, Snyder H, Grodstein F, Scarmeas N, Schneider LS. Nutrition state of science and dementia prevention: recommendations of the Nutrition for Dementia Prevention Working
- 50

Group. Lancet Healthy Longev. 2022 Jul;3(7):e501-e512. doi: 10.1016/s2666-7568(22)00120-9. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35821792; PMCID: PMC9273104.

Bijlagen bij Module ‘Leefstijlinterventies’

Risk of Bias tables

For further details about the risk of bias assessment, see

- 5 • For Liu (2024): <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11175880/#sec29>
- For Wang (2024): <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2024.104843>

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Ahn J, Kim M. Effects of aerobic exercise on global cognitive function and sleep in older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. <i>Geriatr Nurs</i> . 2023 May-Jun;51:9-16. doi: 10.1016/j.gerinurse.2023.02.008. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36871328.	Less recent compared to Liu (2024)
Ahn J, Kim M. Effects of exercise therapy on global cognitive function and depression in older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. <i>Arch Gerontol Geriatr</i> . 2023 Mar;106:104855. doi: 10.1016/j.archger.2022.104855. Epub 2022 Nov 17. PMID: 36436448.	Less recent compared to Liu (2024), focus on aerobic exercise
Akalp K, Ferreira JP, Soares CM, Ribeiro MJ, Teixeira AM. The effects of different types of exercises on cognition in older persons with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. <i>Arch Gerontol Geriatr</i> . 2024 Nov;126:105541. doi: 10.1016/j.archger.2024.105541. Epub 2024 Jun 18. PMID: 38981326.	No clear description of control group of the included studies
Ballarín-Naya L, Malo S, Moreno-Franco B. Efecto de intervenciones basadas en ejercicio físico y dieta sobre la evolución de deterioro cognitivo leve a demencia en sujetos mayores de 45 años. Revisión sistemática [Effect of physical exercise and diet based interventions on the evolution of cognitive impairment to dementia in subjects older than 45 years. A systematic review.]. <i>Rev Esp Salud Publica</i> . 2021 Feb 24;95:e202102032. Spanish. PMID: 33624616.	Foreign language (Spanish)
Biazus-Sehn LF, Schuch FB, Firth J, Stigter FS. Effects of physical exercise on cognitive function of older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. <i>Arch Gerontol Geriatr</i> . 2020 Jul-Aug;89:104048. doi: 10.1016/j.archger.2020.104048. Epub 2020 May 12. PMID: 32460123.	Less recent compared to Liu (2024)
Bohnen JLB, Albin RL, Bohnen NI. Ketogenic interventions in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease: A systematic review and critical appraisal. <i>Front Neurol</i> . 2023 Feb 9;14:1123290. doi: 10.3389/fneur.2023.1123290. PMID: 36846143; PMCID: PMC9947355.	Wrong publication type (results are narratively described)
Bray NW, Pieruccini-Faria F, Bartha R, Doherty TJ, Nagamatsu LS, Montero-Odasso M. The effect of physical exercise on functional brain network connectivity in older adults with and without cognitive impairment. A systematic review. <i>Mech Ageing Dev</i> . 2021 Jun;196:111493. doi: 10.1016/j.mad.2021.111493. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33887281.	Includes only three studies among MCI patients, wrong outcome (functional brain network connectivity)
Braz de Oliveira MP, Moreira Padovez RFC, Serrão PRMDS, Gomes Dos Santos J, Silva DCPD, Andrade LP. Is physical exercise effective at improving body structure & function and activity outcomes in individuals with Mild Cognitive Impairment? a systematic review with quality of evidence assessment. <i>Disabil Rehabil</i> . 2023 Feb;45(4):575-587. doi: 10.1080/09638288.2022.2040609. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35195496.	Wrong outcomes (muscle strength, postural balance, cardiorespiratory function, mobility, gait, activities of daily living)
Buckinx F, Aubertin-Leheudre M. Nutrition to Prevent or Treat Cognitive Impairment in Older Adults: A GRADE Recommendation. <i>J Prev Alzheimers Dis</i> . 2021;8(1):110-116. doi: 10.14283/jpad.2020.40. PMID: 33336232.	Wrong publication type (GRADE recommendation)
Cai H, Zhang K, Wang M, Li X, Ran F, Han Y. Effects of mind-body exercise on cognitive performance in middle-aged and older adults with mild cognitive impairment: A meta-analysis study. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2023 Aug 25;102(34):e34905. doi: 10.1097/MD.00000000000034905. PMID: 37653776; PMCID: PMC10470775.	Wrong intervention (physical and mental exercises such as taijiquan, Ba Duan Jin, qigong, meditation, yoga, music and dance)
Cai X, Xu L, Zhang H, Sun T, Yu J, Jia X, Hou X, Sun R, Pang J. The effects of exergames for cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a systematic review and metaanalysis. <i>Front Neurol</i> . 2024 Jul 16;15:1424390. doi: 10.3389/fneur.2024.1424390. PMID: 39081342; PMCID: PMC11286570.	Wrong intervention (exergames)
Cai Z, Ma Y, Li L, Lu GZ. Effects of exergaming in older individuals with mild cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis. <i>Geriatr Nurs</i> . 2023 May-Jun;51:351-359. doi: 10.1016/j.gerinurse.2023.03.028. Epub 2023 Apr 24. PMID: 37099867.	Wrong intervention (exergames)
Cammisuli DM, Innocenti A, Franzoni F, Pruneti C. Aerobic exercise effects upon cognition in Mild Cognitive Impairment: A systematic review of randomized controlled trials. <i>Arch Ital Biol</i> . 2017 Jul 1;155(1-2):54-62. doi: 10.12871/000398292017126. PMID: 28715598.	Publication year prior to 2019
Chan, J.Y.C., Liu, J., Chan, A.T.C. <i>et al.</i> Exergaming and cognitive functions in people with mild cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. <i>npj Digit. Med</i> . 7, 154 (2024). https://doi.org/10.1038/s41746-024-01142-4	Wrong intervention (exergames)
Chen H, Wang Y, Zhang M, Wang N, Ge S, Liu Y. Effectiveness of Tai Chi on	Wrong intervention (Tai Chi)

cognitive function among older adults with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Aging Ment Health</i> . 2024 Jan-Feb;28(2):285-293. doi: 10.1080/13607863.2023.2253183. Epub 2024 Jan 31. PMID: 37728939.	
Deng J, Wang H, Fu T, Xu C, Zhu Q, Guo L, Zhu Y. Physical activity improves the visual-spatial working memory of individuals with mild cognitive impairment or Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis. <i>Front Public Health</i> . 2024 Mar 28;12:1365589. doi: 10.3389/fpubh.2024.1365589. PMID: 38605880; PMCID: PMC11007231.	Wrong publication type (network meta-analysis)
Devranis P, Vassilopoulou E, Tsironis V, Sotiriadis PM, Chourdakis M, Aivaliotis M, Tsolaki M. Mediterranean Diet, Ketogenic Diet or MIND Diet for Aging Populations with Cognitive Decline: A Systematic Review. <i>Life (Basel)</i> . 2023 Jan 6;13(1):173. doi: 10.3390/life13010173. PMID: 36676122; PMCID: PMC9866105.	Includes no studies among MCI patients
Dieckelmann M, González-González AI, Banzer W, Berghold A, Jeitler K, Pantel J, Pregartner G, Schall A, Tesky VA, Siebenhofer A. Effectiveness of exercise interventions to improve long-term outcomes in people living with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. <i>Sci Rep</i> . 2023 Oct 23;13(1):18074. doi: 10.1038/s41598-023-44771-7. PMID: 37872230; PMCID: PMC10593841.	Less recent compared to Liu (2024)
Ding Z, Leung PY, Lee TL, Chan AS. Effectiveness of lifestyle medicine on cognitive functions in mild cognitive impairments and dementia: A systematic review on randomized controlled trials. <i>Ageing Res Rev</i> . 2023 Apr;86:101886. doi: 10.1016/j.arr.2023.101886. Epub 2023 Feb 18. PMID: 36806378.	Includes no studies that combine nutritional and physical activity recommendations
García-Casares N, Gallego Fuentes P, Barbancho MÁ, López-Gigosos R, García-Rodríguez A, Gutiérrez-Bedmar M. Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment and Mediterranean Diet. A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. <i>J Clin Med</i> . 2021 Oct 10;10(20):4642. doi: 10.3390/jcm10204642. PMID: 34682764; PMCID: PMC8537524.	Includes association studies only (about MD adherence and MCI/AD risk)
Gkotszamanis V, Magriplis E, Panagiotakos D. The effect of physical activity interventions on cognitive function of older adults: A systematic review of clinical trials. <i>Psychiatriki</i> . 2022 Dec 7;33(4):291-300. doi: 10.22365/jpsych.2022.060. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35255465.	Wrong publication type (results are narratively described; narrative review)
Gu R, Gao Y, Zhang C, Liu X, Sun Z. Effect of Tai Chi on Cognitive Function among Older Adults with Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Evid Based Complement Alternat Med</i> . 2021 Aug 5;2021:6679153. doi: 10.1155/2021/6679153. PMID: 34394392; PMCID: PMC8360724.	Wrong intervention (Tai Chi)
Gutierrez L, Folch A, Rojas M, Cantero JL, Atienza M, Folch J, Camins A, Ruiz A, Papandreou C, Bulló M. Effects of Nutrition on Cognitive Function in Adults with or without Cognitive Impairment: A Systematic Review of Randomized Controlled Clinical Trials. <i>Nutrients</i> . 2021 Oct 22;13(11):3728. doi: 10.3390/nu13113728. PMID: 34835984; PMCID: PMC8621754.	Includes no studies that are conform our PICO (5/15 studies are among MCI patients, but these studied wrong interventions such as cheeses, probiotics, vitamin D, olive oil)
Han C, Sun W, Zhang D, <i>et al</i> Effects of different aerobic exercises on the global cognitive function of the elderly with mild cognitive impairment: a meta-analysis <i>BMJ Open</i> 2023;13:e067293. doi: 10.1136/bmjopen-2022-067293	Less recent compared to Liu (2024)
Huang X, Zhao X, Li B, Cai Y, Zhang S, Wan Q, Yu F. Comparative efficacy of various exercise interventions on cognitive function in patients with mild cognitive impairment or dementia: A systematic review and network meta-analysis. <i>J Sport Health Sci</i> . 2022 Mar;11(2):212-223. doi: 10.1016/j.jshs.2021.05.003. Epub 2021 May 16. PMID: 34004389; PMCID: PMC9068743.	Wrong publication type (network meta-analysis)
Karamacoska D, Butt A, Leung IHK, Childs RL, Metri NJ, Uruthiran V, Tan T, Sabag A, Steiner-Lim GZ. Brain function effects of exercise interventions for cognitive decline: a systematic review and meta-analysis. <i>Front Neurosci</i> . 2023 May 16;17:1127065. doi: 10.3389/fnins.2023.1127065. PMID: 37260849; PMCID: PMC10228832.	Wrong publication type (results are narratively described; scoping review)
Lai X, Wen H, Li Y, Lu L, Tang C. The Comparative Efficacy of Multiple Interventions for Mild Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease: A Bayesian Network Meta-Analysis. <i>Front Aging Neurosci</i> . 2020 Jun 5;12:121. doi: 10.3389/fnagi.2020.00121. PMID: 32581760; PMCID: PMC7289916.	Wrong publication type (network meta-analysis)
Lam FM, Huang MZ, Liao LR, Chung RC, Kwok TC, Pang MY. Physical exercise improves strength, balance, mobility, and endurance in people with cognitive impairment and dementia: a systematic review. <i>J Physiother</i> . 2018 Jan;64(1):4-15. doi: 10.1016/j.jphys.2017.12.001. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29289581.	Publication year prior to 2019
Law CK, Lam FM, Chung RC, Pang MY. Physical exercise attenuates cognitive decline and reduces behavioural problems in people with mild cognitive impairment and dementia: a systematic review. <i>J Physiother</i> . 2020 Jan;66(1):9-18. doi: 10.1016/j.jphys.2019.11.014. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31843427.	No clear description of control group of the included studies, less recent compared to Liu (2024)
Lee J. Effects of Aerobic and Resistance Exercise Interventions on Cognitive and Physiologic Adaptations for Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. <i>Int J Environ Res Public Health</i> . 2020 Dec 9;17(24):9216. doi: 10.3390/ijerph17249216. PMID: 33317169; PMCID: PMC7764103.	Less recent compared to Liu (2024), includes only five studies that report on cognitive function (MMSE)
Li H, Su W, Dang H, Han K, Lu H, Yue S, Zhang H. Exercise Training for Mild Cognitive Impairment Adults Older Than 60: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Alzheimers Dis</i> . 2022;88(4):1263-1278. doi: 10.3233/JAD-220243.	Less recent compared to Liu (2024)

PMID: 35811527; PMCID: PMC9484098.	
Liang JH, Xu Y, Lin L, Jia RX, Zhang HB, Hang L. Comparison of multiple interventions for older adults with Alzheimer disease or mild cognitive impairment: A PRISMA-compliant network meta-analysis. <i>Medicine</i> (Baltimore). 2018 May;97(20):e10744. doi: 10.1097/MD.00000000000010744. PMID: 29768349; PMCID: PMC5976284.	Publication year prior to 2019
Lin JC, Chen IH, Cheng FY. Review articles (Meta-Analyses) effects of walking on cognitive function in individuals with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. <i>BMC Geriatr</i> . 2023 Aug 21;23(1):500. doi: 10.1186/s12877-023-04235-z. PMID: 37605156; PMCID: PMC10441758.	Wrong intervention (focus on walking)
Lin M, Ma C, Zhu J, Gao J, Huang L, Huang J, Liu Z, Tao J, Chen L. Effects of exercise interventions on executive function in old adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Ageing Res Rev</i> . 2022 Dec;82:101776. doi: 10.1016/j.arr.2022.101776. Epub 2022 Nov 1. PMID: 36332758.	Wrong intervention (focus on walking)
Lin R, Cui S, Yang J, Yang H, Feng Z, Wahner-Roedler DL, Zhou X, Salinas M, Mallory MJ, Do A, Bublitz SE, Chon TY, Tang C, Bauer BA, Xu M. Effects of Tai Chi on Patients with Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Biomed Res Int</i> . 2021 Apr 12;2021:5530149. doi: 10.1155/2021/5530149. Retraction in: <i>Biomed Res Int</i> . 2023 Jul 12;2023:9789542. doi: 10.1155/2023/9789542. PMID: 33977103; PMCID: PMC8087475.	Wrong intervention (Tai Chi)
Liu DQ, Li RM, Zhang MQ, Chen YY, Zhang HP. Meta-analysis of the effect of aerobic exercise on mild cognitive impairment in the elderly. <i>Chinese Journal of Tissue Engineering Research</i> . 2019.	Full-text not available
Liu T, Li N, Hou Z, Liu L, Gao L, Wang L, Tan J. Nutrition and exercise interventions could ameliorate age-related cognitive decline: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Aging Clin Exp Res</i> . 2021 Jul;33(7):1799-1809. doi: 10.1007/s40520-020-01730-w. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33052590.	Includes one study on the combination of nutrition and physical exercise, but wrong intervention (DHA/EPA intake)
Liu X, Wang G, Cao Y. The effectiveness of exercise on global cognitive function, balance, depression symptoms, and sleep quality in patients with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. <i>Geriatr Nurs</i> . 2023 May-Jun;51:182-193. doi: 10.1016/j.gerinurse.2023.03.013. Epub 2023 Apr 1. PMID: 37011490.	Less recent compared to Liu (2024)
Liu X, Wang G, Cao Y. Association of nonpharmacological interventions for cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a systematic review and network meta-analysis. <i>Aging Clin Exp Res</i> . 2023 Mar;35(3):463-478. doi: 10.1007/s40520-022-02333-3. Epub 2023 Jan 6. PMID: 36607554.	Wrong publication type (network meta-analysis)
Loprinzi PD, Blough J, Ryu S, Kang M. Experimental effects of exercise on memory function among mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. <i>Phys Sportsmed</i> . 2019 Feb;47(1):21-26. doi: 10.1080/00913847.2018.1527647. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30246596.	Wrong outcome (memory function)
Meng Q, Yin H, Wang S, Shang B, Meng X, Yan M, Li G, Chu J, Chen L. The effect of combined cognitive intervention and physical exercise on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Aging Clin Exp Res</i> . 2022 Feb;34(2):261-276. doi: 10.1007/s40520-021-01877-0. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34383248.	Wrong intervention (combined intervention cognitive intervention and physical exercise)
Price S, Ruppar TM. Ketogenic therapies in Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and mild cognitive impairment: An integrative review. <i>Appl Nurs Res</i> . 2023 Dec;74:151745. doi: 10.1016/j.apnr.2023.151745. Epub 2023 Oct 28. PMID: 38007248.	Includes no studies that are conform our PICO (5/15 studies are among MCI patients, but these studied wrong interventions such as carbohydrate diet, Modified Adkins diet)
Rampengan DD, Gunawan FA, Rampengan JA, Ramadhan RN, Iqhrammullah M, Yufika A. Effectiveness of Tai Chi as a non-invasive intervention for mild cognitive impairment in the elderly: A comprehensive review and meta-analysis. <i>Narra J</i> . 2024 Apr;4(1):e724. doi: 10.52225/narra.v4i1.724. Epub 2024 Apr 24. PMID: 38798853; PMCID: PMC11125395.	Wrong intervention (Tai Chi)
Rodrigues SLDS, Silva JMD, Oliveira MCC, Santana CMF, Carvalho KM, Barbosa BJAP. Physical exercise as a non-pharmacological strategy for reducing behavioral and psychological symptoms in elderly with mild cognitive impairment and dementia: a systematic review of randomized clinical trials. <i>Arq Neuropsiquiatr</i> . 2021 Dec;79(12):1129-1137. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0539. PMID: 34877985.	Wrong population (no studies among MCI patients included)
Sánchez-Alcalá M, Aibar-Almazán A, Afanador-Restrepo DF, Carcelén-Fraile MDC, Achalandabaso-Ochoa A, Castellote-Caballero Y, Hita-Contreras F. The Impact of Rhythmic Physical Activity on Mental Health and Quality of Life in Older Adults with and without Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Clin Med</i> . 2023 Nov 14;12(22):7084. doi: 10.3390/jcm12227084. PMID: 38002696; PMCID: PMC10672098.	Includes only four studies among MCI patients
Seok JW, Kim G, Kim JU. Comparative efficacy of seven nonpharmacological interventions on global cognition in older adults with and without mild cognitive impairment: a network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Sci Rep</i> . 2024 Apr 10;14(1):8402. doi: 10.1038/s41598-024-58232-2. PMID: 38600212; PMCID: PMC11006946.	Wrong publication type (network meta-analysis)
Shao Z, Hu M, Zhang D, Zeng X, Shu X, Wu X, Kwok TCY, Feng H. Dose-response relationship in non-pharmacological interventions for individuals with mild	Includes no studies that combine nutritional and physical activity recommendations

cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. J Clin Nurs. 2022 Dec;31(23-24):3390-3401. doi: 10.1111/jocn.16240. Epub 2022 Jan 30. PMID: 35098610.	
Song D, Yu D, Zhou J, Zeng L, Fan T. Effects of traditional Chinese medicine-based exercises on cognitive function in older people with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. Geriatr Nurs. 2022 Jul-Aug;46:98-104. doi: 10.1016/j.gerinurse.2022.05.005. Epub 2022 May 30. PMID: 35653946.	Wrong intervention (traditional Chinese medicine-based exercises)
Song D, Yu DSF, Li PWC, Lei Y. The effectiveness of physical exercise on cognitive and psychological outcomes in individuals with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. Int J Nurs Stud. 2018 Mar;79:155-164. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2018.01.002. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29334638.	Publication year prior to 2019
Su K, Yuan J, Liu H, Luo M, Li Q, Liu S, Feng X. The Comparative Effectiveness of Traditional Chinese Medicine Exercise Therapies in Elderly People With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Front Neurol. 2022 Mar 16;13:775190. doi: 10.3389/fneur.2022.775190. PMID: 35370918; PMCID: PMC8966650.	Wrong intervention (traditional Chinese medicine exercise)
Turner DT, Hu MX, Generaal E, Bos D, Ikram MK, Heshmatollah A, Fani L, Ikram MA, Penninx BWJH, Cuijpers P. Physical Exercise Interventions Targeting Cognitive Functioning and the Cognitive Domains in Nondementia Samples: A Systematic Review of Meta-Analyses. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2021 Mar;34(2):91-101. doi: 10.1177/0891988720915523. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32295450; PMCID: PMC7859677.	Wrong publication type (systematic review of meta-analyses)
Vega-Ávila GC, Afanador-Restrepo DF, Rivas-Campo Y, García-Garro PA, Hita-Contreras F, Carcelén-Fraile MDC, Castellote-Caballero Y, Aibar-Almazán A. Rhythmic Physical Activity and Global Cognition in Older Adults with and without Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2022 Sep 27;19(19):12230. doi: 10.3390/ijerph191912230. PMID: 36231532; PMCID: PMC9566681.	Includes only six studies among MCI patients, less recent compared to Liu (2024)
Venegas-Sanabria LC, Cavero-Redondo I, Lorenzo-Garcia P, Sánchez-Vanegas G, Álvarez-Bueno C. Efficacy of Nonpharmacological Interventions in Cognitive Impairment: Systematic Review And Network Meta-Analysis. Am J Geriatr Psychiatry. 2024 Dec;32(12):1443-1465. doi: 10.1016/j.jagp.2024.06.012. Epub 2024 Jul 9. PMID: 39034265.	Wrong publication type (network meta-analysis)
Wang R, Zhang H, Li H, Ren H, Sun T, Xu L, Liu Y, Hou X. The influence of exercise interventions on cognitive functions in patients with amnesic mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. Front Public Health. 2022 Nov 15;10:1046841. doi: 10.3389/fpubh.2022.1046841. PMID: 36457329; PMCID: PMC9706097.	Includes patients with aMCI as well, less recent compared to Liu (2024)
Wang S, Yin H, Wang X, Jia Y, Wang C, Wang L, Chen L. Efficacy of different types of exercises on global cognition in adults with mild cognitive impairment: a network meta-analysis. Aging Clin Exp Res. 2019 Oct;31(10):1391-1400. doi: 10.1007/s40520-019-01142-5. Epub 2019 Feb 9. PMID: 30739298.	Wrong publication type (network meta-analysis)
Wang YQ, Jia RX, Liang JH, Li J, Qian S, Li JY, Xu Y. Effects of non-pharmacological therapies for people with mild cognitive impairment. A Bayesian network meta-analysis. Int J Geriatr Psychiatry. 2020 Jun;35(6):591-600. doi: 10.1002/gps.5289. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32119152.	Wrong publication type (network meta-analysis)
Wang YY, Wang XX, Chen L, Liu Y, Li YR. A systematic review and network meta-analysis comparing various non-pharmacological treatments for older people with mild cognitive impairment. Asian J Psychiatr. 2023 Aug;86:103635. doi: 10.1016/j.ajp.2023.103635. Epub 2023 May 26. PMID: 37270875.	Wrong publication type (network meta-analysis)
Wei L, Chai Q, Chen J, Wang Q, Bao Y, Xu W, Ma E. The impact of Tai Chi on cognitive rehabilitation of elder adults with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. Disabil Rehabil. 2022 Jun;44(11):2197-2206. doi: 10.1080/09638288.2020.1830311. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33043709.	Wrong intervention (Tai Chi)
Xue H, Li Y, Xu Z. A Systematic Review and Evaluation of Non-Pharmacological Interventions for Elderly Patients with Mild Cognitive Impairment. Altern Ther Health Med. 2023 Oct;29(7):74-79. PMID: 37632951.	Wrong publication type (systematic review of systematic reviews and meta-analyses)
Yang J, Zhang L, Tang Q, Wang F, Li Y, Peng H, Wang S. Tai Chi is Effective in Delaying Cognitive Decline in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis. Evid Based Complement Alternat Med. 2020 Mar 25;2020:3620534. doi: 10.1155/2020/3620534. PMID: 32308706; PMCID: PMC7132349.	Wrong intervention (Tai Chi)
Yong L, Liu L, Ding T, Yang G, Su H, Wang J, Yang M, Chang J. Evidence of Effect of Aerobic Exercise on Cognitive Intervention in Older Adults With Mild Cognitive Impairment. Front Psychiatry. 2021 Jul 20;12:713671. doi: 10.3389/fpsyg.2021.713671. PMID: 34354619; PMCID: PMC8329556.	Less recent compared to Liu (2024), focus on aerobic exercise
Yuan Y, Li X, Liu W. Dance activity interventions targeting cognitive functioning in older adults with mild cognitive impairment: A meta-analysis. Front Psychol. 2022 Sep 27;13:966675. doi: 10.3389/fpsyg.2022.966675. PMID: 36237681; PMCID: PMC9553227.	Less recent compared to Liu (2024), focus on dance interventions
Zawaly K, Fortier R, Buetow S, Tippet L, Kerse N. Exploring Cognitively Loaded Physical Activity Compared With Control to Improve Global Cognitive Function in Older Community-Dwelling Adults With Mild Cognitive Impairment: Systematic Review With Meta-Analysis. Am J Lifestyle Med. 2019 Sep 27;16(1):141-149. doi: 10.1177/1559827619876887. PMID: 35185436; PMCID: PMC8848110.	Wrong intervention (behavioral intervention)

Zhang L, Li B, Yang J, Wang F, Tang Q, Wang S. Meta-analysis: Resistance Training Improves Cognition in Mild Cognitive Impairment. <i>Int J Sports Med</i> . 2020 Oct;41(12):815-823. doi: 10.1055/a-1186-1272. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32599643.	Includes only five studies that are conform our PICO, less recent compared to Liu (2024)
Zhang Q, Hu J, Wei L, Cao R, Ma R, Song H, Jin Y. Effects of traditional Chinese exercise on cognitive and psychological outcomes in older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2019 Feb;98(7):e14581. doi: 10.1097/MD.00000000000014581. PMID: 30762810; PMCID: PMC6408103.	Wrong intervention (traditional Chinese exercise)
Zhao Y, Feng H, Wu X, Du Y, Yang X, Hu M, Ning H, Liao L, Chen H, Zhao Y. Effectiveness of Exergaming in Improving Cognitive and Physical Function in People With Mild Cognitive Impairment or Dementia: Systematic Review. <i>JMIR Serious Games</i> . 2020 Jun 30;8(2):e16841. doi: 10.2196/16841. PMID: 32602841; PMCID: PMC7367532.	Wrong intervention (exergames)
Zheng G, Xia R, Zhou W, Tao J, Chen L. Aerobic exercise ameliorates cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Br J Sports Med</i> . 2016 Dec;50(23):1443-1450. doi: 10.1136/bjsports-2015-095699. Epub 2016 Apr 19. PMID: 27095745.	Publication year prior to 2019
Zhou K, Liu M, Bao D, Zhou J. Effects of Traditional Chinese Exercises on Cognitive Function in Older Adults With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Front Hum Neurosci</i> . 2022 Mar 25;16:849530. doi: 10.3389/fnhum.2022.849530. PMID: 35399354; PMCID: PMC8989961.	Wrong intervention (traditional Chinese exercise)
Zhou XL, Wang LN, Wang J, Zhou L, Shen XH. Effects of exercise interventions for specific cognitive domains in old adults with mild cognitive impairment: A meta-analysis and subgroup analysis of randomized controlled trials. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2020 Jul 31;99(31):e20105. doi: 10.1097/MD.00000000000020105. PMID: 32756073; PMCID: PMC7402775.	Less recent compared to Liu (2024)
Zhou Y, Li LD. Exercise training for cognitive and physical function in patients with mild cognitive impairment: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2022 Aug 26;101(34):e30168. doi: 10.1097/MD.00000000000030168. PMID: 36042589; PMCID: PMC9410583.	No clear description of control group of the included studies, less recent compared to Liu (2024)
Zhou Z, Yun J, Li W, He S, He L. Efficacy of non-pharmacological intervention on cognitive function of elderly patients with mild cognitive impairment: a network meta-analysis. <i>Chinese Journal of Evidence-Based Medicine</i> . 2023	Wrong publication type (network meta-analysis)
Zhu Y, Zhong Q, Ji J, Ma J, Wu H, Gao Y, Ali N, Wang T. Effects of Aerobic Dance on Cognition in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Alzheimers Dis</i> . 2020;74(2):679-690. doi: 10.3233/JAD-190681. PMID: 32083578.	Less recent compared to Liu (2024), focus on dance interventions
Zou, C., Amos-Richards, D., Jagannathan, R. <i>et al</i> . Effect of home-based lifestyle interventions on cognition in older adults with mild cognitive impairment: a systematic review. <i>BMC Geriatr</i> 24 , 200 (2024). https://doi.org/10.1186/s12877-024-04798-5	Wrong intervention (home-based interventions)
Zou L, Loprinzi PD, Yeung AS, Zeng N, Huang T. The Beneficial Effects of Mind-Body Exercises for People With Mild Cognitive Impairment: a Systematic Review With Meta-analysis. <i>Arch Phys Med Rehabil</i> . 2019 Aug;100(8):1556-1573. doi: 10.1016/j.apmr.2019.03.009. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30986409.	Wrong intervention (combined intervention cognitive intervention and physical exercise)

Literature search strategy

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: Cluster cognitieve stoornissen en dementie	
Uitgangsvraag/modules: UV4 Wat is de aanbevolen strategie voor het toepassen van leefstijladviezen voor personen met MCI?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 21 augustus 2024
Periode: vanaf 2010	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies Oost	Rayyan: https://rayyan.ai/reviews/1129268
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/	
Deduplication: voor het ontdebellen is gebruik gemaakt van http://dedupendnote.nl/	
In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 21 augustus 2024 systematisch gezocht naar systematische reviews vanaf 2010 over leefstijladviezen (voeding/ lichamelijke activiteit) voor personen met mild cognitive impairment. De literatuurzoekactie leverde 884 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	613	611	884*
RCT	838	1051	1385
Totaal	1451	1662	2269

5 *in Rayyan

Zoekstrategie

Embase.com

No.	Query	Results
#1	'mild cognitive impairment'/exp OR 'mild cognitive impair*':ti,ab,kw OR mci:ti,ab,kw OR (('cognitive impair*' NEAR/3 ('no dement*' OR 'without dement*' OR 'not dement*')):ti,ab,kw OR cind:ti,ab,kw OR vcind:ti,ab,kw	72156
#2	'lifestyle modification'/exp OR 'lifestyle intervention'/exp OR 'diet'/exp OR 'diet therapy'/exp OR 'dietary supplement'/exp OR 'kinesiotherapy'/exp OR (('life style*' OR lifestyle*) NEAR/3 (modificat* OR chang* OR intervention* OR promot*)):ti,ab,kw OR (((diet* OR 'food*' OR nutrition*) NEAR/3 ('intervention*' OR 'therap*' OR 'treatment*' OR 'advic*' OR 'additive*' OR supplement* OR formula*)):ti,ab,kw OR (((oral OR multivitamin* OR vitamin*) NEAR/3 supplement*)):ti,ab,kw OR (((physical* OR movement OR activit*) NEAR/3 (exercis* OR intervention* OR program* OR promot* OR advic* OR training*)):ti,ab,kw OR ((exercis* NEAR/3 (therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR promot* OR advic* OR training*)):ti,ab,kw OR (('lifestyle'/exp OR 'exercise'/exp OR 'physical activity'/de OR (('physical*' NEAR/3 activit*)):ti,ab,kw OR 'exercis*':ti,ab,kw OR nutrition*:ti,ab,kw OR 'diet*':ti,ab,kw) AND (intervention*:ti,ab,kw OR program*:ti,ab,kw OR promot*:ti,ab,kw OR advic*:ti,ab,kw))	1569508
#3	#1 AND #2 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT (('adolescent'/exp OR 'child'/exp OR adolescent*:ti,ab,kw OR child*:ti,ab,kw OR schoolchild*:ti,ab,kw OR infant*:ti,ab,kw OR girl*:ti,ab,kw OR boy*:ti,ab,kw OR teen:ti,ab,kw OR teens:ti,ab,kw OR teenager*:ti,ab,kw OR youth*:ti,ab,kw OR pediatri*:ti,ab,kw OR paediatric*:ti,ab,kw OR puber*:ti,ab,kw) NOT ('adult'/exp OR 'aged'/exp OR 'middle aged'/exp OR adult*:ti,ab,kw OR man:ti,ab,kw OR men:ti,ab,kw OR woman:ti,ab,kw OR women:ti,ab,kw))	2971
#4	#3 AND [2010-2024]/py	2796
#5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*)):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*)):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*)):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*)):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR	1054862

	synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*:ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	
#6	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4091782
#7	#4 AND #5 - SR	613
#8	#4 AND #6 NOT #7 - RCT	838
#9	#7 OR #8	1451

Ovid/Medline

#	Searches	Results
1	Cognitive Dysfunction/ or 'mild cognitive impair*'.ti,ab,kf. or mci.ti,ab,kf. or ('cognitive impair* adj3 ('no dement*' or 'without dement*' or 'not dement*')).ti,ab,kf. or cind.ti,ab,kf. or vcind.ti,ab,kf.	65123
2	exp Diet/ or exp Nutrition Therapy/ or exp Dietary Supplements/ or exp Exercise Therapy/ or (('life style*' or lifestyle*) adj3 (modificat* or chang* or intervention* or promot*)).ti,ab,kf. or ((diet* or 'food*' or nutrition*) adj3 ('intervention*' or 'therap*' or 'treatment*' or 'advic*' or 'additive*' or supplement* or formula*)).ti,ab,kf. or ((oral or multivitamin* or vitamin*) adj3 supplement*).ti,ab,kf. or (('physical*' or movement or activit*) adj3 (exercis* or intervention* or program* or promot* or advic* or training*)).ti,ab,kf. or (exercis* adj3 (therap* or treatment* or intervention* or program* or promot* or advic* or training*)).ti,ab,kf. or ((exp Life Style/ or exp Healthy Lifestyle/ or exp Exercise/ or ('physical*' adj3 activit*).ti,ab,kf. or 'exercis*'.ti,ab,kf. or nutrition*.ti,ab,kf. or 'diet*'.ti,ab,kf.) and (intervention* or program* or promot* or advic*).ti,ab,kf.)	1057664
3	(1 and 2) not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not ((Adolescent/ or Child/ or Infant/ or adolescen*.ti,ab,kf. or child*.ti,ab,kf. or schoolchild*.ti,ab,kf. or infant*.ti,ab,kf. or girl*.ti,ab,kf. or boy*.ti,ab,kf. or teen.ti,ab,kf. or teens.ti,ab,kf. or teenager*.ti,ab,kf. or youth*.ti,ab,kf. or paediatr*.ti,ab,kf. or paediatr*.ti,ab,kf. or puber*.ti,ab,kf.) not (Adult/ or adult*.ti,ab,kf. or man.ti,ab,kf. or men.ti,ab,kf. or woman.ti,ab,kf. or women.ti,ab,kf.))	3461
4	limit 3 to yr="2010 -Current"	3362
5	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasyntes* or meta-syntes*).ti,ab,kf.	768920
6	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2766837
7	4 and 5 - SR	611
8	(4 and 6) not 7 - RCT	1051
9	7 or 8	1662

Richtlijn Mild Cognitive Impairment (MCI) – Module 5 Follow-up

Uitgangsvraag

- 5 Wanneer is follow up geïndiceerd bij patiënten met lichte cognitieve stoornissen (MCI) en op welke wijze dient de follow-up te worden vormgegeven?

Introduction

- 10 There is currently no standard clinical guideline for the follow-up of patients diagnosed with mild cognitive impairment (MCI) in memory clinics, a situation observed not only in the Netherlands but globally. Scientific evidence to support such a guideline is not available. Significant variation exists in practices both between memory clinics and among individual clinicians. The lack of a formal guideline can contribute to medical uncertainty, and internationally, there have been calls for a standardized approach to MCI follow-up in memory clinics (Bonanni, 2024). However, even in countries with established guidelines—
- 15 such as the UK's NICE guideline (2006), which recommends annual follow-ups for MCI patients—substantial variability in practice persists.

- 20 This raises the question of whether pursuing a uniform guideline for MCI follow-up is practical, and if this is even warranted given the lack of evidence to support it. What essentially contributes to this issue, is the inherent diversity in the underlying causes of MCI, which may be neurodegenerative, psychiatric, psychosocial, or stress related. Even in cases where MCI is neurodegenerative, further variability is evident in the progression rate to dementia, as well as in the attitudes and preferences of patients, caregivers, and clinicians towards follow-up.

- 25 In light of these complexities, rather than advocating for a rigid protocol that may not align with clinical realities, this module seeks to provide guidance that supports practitioners in developing individualized follow-up strategies. This approach emphasizes shared decision-making between clinician and patient to tailor care to each unique case.

30

Search and select

No systematic review of the literature was performed to answer the following question:
How should follow-up be performed for patients with MCI?

Summary of literature

- 35 No systematic review of the literature has been performed as a randomized design answering the initial question seems not feasible due to the variety of potential contributing factors in the Dutch clinical setting (e.g. decision making, type of follow-up) and the fact that the question does not have a PICO shape. Therefore, this question is answered based on
- 40 relevant reports found by experts and snowballing and expert opinion of the cluster group.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

- 45 Eerst volgt een omschrijving van een aantal relevante studies over follow-up bij milde cognitieve stoornissen. Deze studies vormen samen met expert opinie de basis voor de aanbevelingen in deze module.

Beschrijving van de relevante literatuur

- 50 Een recente Italiaanse studie (Bonanni, 2024) voerde een enquête uit onder zorgverleners op geheugenpoliklinieken over het beleid bij MCI. De resultaten tonen grote variatie in het beleid omtrent follow-up, diagnostiek en behandeling met (off-label) medicatie. De auteurs pleiten voor meer uniformiteit, maar geven geen bewijs dat deze praktijkvariatie leidt tot

slechtere uitkomsten, noch dat centra met een strikter geprotocolleerd beleid betere resultaten behalen.

5 Een Nederlandse studie uit 2012 (Meeuwssen, 2012) vergeleek de follow-up van patiënten met dementie (n=175) op de geheugenpolikliniek met die via de huisarts, middels een gerandomiseerde opzet. De populatie had slechts enkele patiënten met milde cognitieve stoornissen): 80% had een CDR-score van 1 had en 5% een CDR-score van 0,5; de gemiddelde leeftijd was 78 jaar (SD 5,7). Na zowel 6 als 12 maanden bleken er geen verschillen in kwaliteit van leven of mantelzorgbelasting tussen de groepen. Hoewel deze studie gerandomiseerd was, blijft het risico op selectiebias hoog, omdat de inclusie door artsen op de geheugenpolikliniek plaatsvond. Dit kan ertoe hebben geleid dat patiënten met een sterke voorkeur voor poli-vervolg niet zijn geïnccludeerd, evenals die waarbij artsen een dergelijke voorkeur vermoedden bij patiënt of mantelzorger. Omgekeerd zullen mensen met een sterke voorkeur voor de eerste lijn ook niet hebben meegedaan. Ondanks de selectiebias werd in deze studie duidelijk dat wanneer de voorkeur van patiënt en arts wordt meegenomen, er geen verschillen zijn in uitkomsten tussen follow-up op de polikliniek of bij de huisarts bij mensen met een diagnose dementie.

20 De Manchester-consensus over MCI biedt daarnaast inzicht in de situatie in het Verenigd Koninkrijk (Dunne, 2021) rondom follow-up vanuit de geheugenpoli. Daar bestaat eveneens aanzienlijke variatie in praktijkvoering. In dit artikel worden enkele mogelijke determinanten van deze variatie benoemd.

Afweging van gewenste en ongewenste effecten

25 Progressie van milde cognitieve stoornissen naar dementie

MCI is niet altijd een voorstadium van dementie. MCI werd oorspronkelijk geïntroduceerd als concept (Petersen, 2004) om een 'voorstadium van dementie' te identificeren. Inmiddels is bekend dat MCI een heterogeen concept is, waarbij verschillende onderliggende oorzaken kunnen spelen: zowel neurodegeneratief als niet-neurodegeneratief (zoals stemmingsgerelateerde stoornissen, burn-out, of middelenmisbruik). Hoewel een deel van de MCI-patiënten een dementie ontwikkelt, blijft een aanzienlijk aantal stabiel of verbetert zelfs.

35 De etiologie van MCI hangt sterk samen met de setting waarin de diagnose wordt gesteld. De heterogeniteit in oorzaken is groter in de algemene bevolking (in onderzoek context) en de huisartspraktijk dan op de geheugenpoli. Patiënten die de diagnose MCI krijgen op een geheugenpoli vormen een geselecteerde populatie, met een hogere kans op neurodegeneratieve oorzaken en daarmee ook een hogere kans op progressie naar dementie. Tussen geheugenpoliklinieken bestaan echter ook regionale verschillen in populatiesamenstelling, bijvoorbeeld door de specialisaties binnen de poli (zoals geriatrie, neurologie, (neuro)psychologie of psychiatrie) en het type ziekenhuis (academisch versus perifeer). Deze variatie beïnvloedt factoren als leeftijd, psychiatrische en neurologische comorbiditeit, wat de kans op progressie naar dementie verder kan beïnvloeden.

45 Door de combinatie van deze sterke variabiliteit op meerdere niveaus (patiënt, mantelzorger, zorgverlener, poliklinische en regionale zorgkenmerken), en het gebrek aan bewijs, lijkt een uniform landelijk protocol niet realistisch of wenselijk. Box 1 biedt een overzicht van de door de Manchester-consensus geïdentificeerde factoren die bijdragen aan de praktijkvariatie bij MCI in het Verenigd Koninkrijk.

Box 1 Mogelijke bronnen van praktijkvariatie in MCI follow-up in het Verenigd Koninkrijk

- Verwijsroutes
- Specialistische training
- Zorginstelling
- Gebrek aan NICE-richtlijnen voor minimale diagnostische standaarden
- Beschikbaarheid van onderzoek
 - Beeldvorming
 - Liquor biomarkers
- Beschikbaarheid expertise
 - Neuropsychologisch onderzoek (NPO)
 - Neuroradiologie
- Implementatie van diagnostische criteria

Doelen van de follow-up bij MCI

5 De literatuur biedt weinig concrete of onderbouwde richtlijnen over de doelen van de follow-up bij milde cognitieve stoornissen (MCI). Mogelijke doelen van follow-up kunnen de volgende zijn:

1) Diagnostische redenen

10 Een controle na bijvoorbeeld 6 of 12 maanden kan de diagnostiek ondersteunen. Omdat neurodegeneratieve oorzaken van MCI progressief zijn, kan tijd als diagnostisch middel dienen. Bij de meeste neurodegeneratieve aandoeningen is na 6-12 maanden objectieve achteruitgang in cognitie, gedrag of motoriek zichtbaar. Deze follow-up kan daarmee een alternatief zijn voor meer complexe en kostbare diagnostische procedures, in situaties
15 waarbij er bij de eerste klinische beoordeling diagnostische onzekerheid is. Intensieve diagnostiek, zoals neuropsychologisch onderzoek, MRI, PET-scan of liquordiagnostiek kan belastend zijn, of geeft niet altijd meer zekerheid. Ook is niet alle aanvullende diagnostiek op alle geheugenpoli's beschikbaar. Dergelijke onderzoeken verhogen ook het risico op fout-positieve uitkomsten. Een patiënt met MCI en hippocampusatrofie bij MRI of amyloïdmarkers bij liquor of PET, hoeft bijvoorbeeld niet per se binnen 5 jaar of tot aan
20 overlijden dementie te ontwikkelen. Ter illustratie, een recente studie op een academische geheugenpolikliniek onderzocht progressie bij MCI-patiënten (gemiddelde leeftijd 66 jaar, SD 7, 45% vrouw) met positieve amyloïd-biomarkers (via liquor of PET). De gemiddelde MMSE-score daalde in 5 jaar slechts van 26 naar 21, en 16% van de patiënten bleef stabiel (MMSE-daling van slechts 1 punt); de progressie naar dementie werd niet gerapporteerd
25 (Van de Veere, 2024). Omgekeerd bestaat het risico op fout-negatieve bevindingen, wat kan leiden tot onterecht geruststellende conclusies. In geval van diagnostische onzekerheid kan een uitgestelde diagnose en follow-up na 6-12 maanden dan ook een passende strategie zijn.

30 2) Tijdige diagnose van dementie en zorginzet

Het is belangrijk om progressie van MCI naar dementie tijdig op te merken om onvoldoende zorg en verhoogde belasting van mantelzorgers met kans op crisissituaties te voorkomen. Follow-up in de eerste lijn of op de geheugenpolikliniek kan ervoor zorgen dat progressie tijdig wordt herkend, waardoor passende zorg ingezet kan worden, zoals casemanagement,
35 thuiszorg of dagbehandeling, of een WLZ-indicatie kan worden aangevraagd. Sommige patiënten en mantelzorgers zijn goed te instrueren dat ze bij achteruitgang 'aan de bel trekken' bij de huisarts of bij de geheugenpolikliniek. Het is belangrijk dat de arts dit

duidelijk bespreekt. Een follow-up afspraak hoeft dan niet gemaakt te worden en het initiatief ligt bij de patiënt. Als er twijfel is bij arts, patiënt of mantelzorger of de achteruitgang zo tijdig gesignaleerd zal worden, is een 'vangnet' nodig. Dit kan door follow-up op de poli, maar kan bijvoorbeeld ook door de praktijkondersteuner huisarts (POH). Een eenvoudige afname van een IADL en ADL schaal is vaak al genoeg om achteruitgang te signaleren.

De lokale organisatie van zorg speelt hierbij een belangrijke rol. Is de zorgverlener bekend met dementiezorg? Voelt de zorgverlener zich voldoende bekwaam om een persoon met MCI te vervolgen en dementie te diagnosticeren? Zijn er casemanagers dementie of zorgtrajectbegeleiders beschikbaar? Kan de zorgverlener een specialist ouderengeneeskunde raadplegen? Voor dit doel moet het beleid van de geheugenpoli afgestemd worden op de lokale zorgstructuur en samenwerking met de eerstelijns zorg. Gezien de sterke regionale verschillen lijkt een uniform landelijk beleid hier niet wenselijk.

3) Patiënt-specifieke en zorgverlener-specifieke kenmerken

Patiënten en hun mantelzorgers hebben uiteenlopende behoeftes. Sommige patiënten hebben meer angst of onzekerheid en ervaren rust en zekerheid als zij weten dat er na een bepaalde periode een controle plaatsvindt. Follow-up kan dan mogelijk ook leiden tot minder belasting van de eerstelijns zorg, minder second opinions en een hogere patiënttevredenheid. Voor anderen kan controle echter belastend of zelfs stressverhogend werken. Bij patiënten met angst voor dementie die te wijten is aan stemming of stress kan een geplande controle juist averechts werken.

Bij zorgverleners spelen werkervaring en de eigen behoefte aan (diagnostische) zekerheid een rol in de keuze voor wel of geen follow-up. Voor zorgverleners (zoals artsen, verpleegkundigen of physician assistants) biedt follow-up ook een leermoment: het terugzien van patiënten biedt inzicht in het verloop van MCI, de effecten van adviezen en de manier waarop regionale zorg en begeleiding door patiënten worden ervaren.

Bij vermoeden op een meer zeldzame onderliggende ziekte bij de MCI, zoals bijvoorbeeld Lewy Body ziekte, heeft follow-up als doel om de patiënt en mantelzorger te informeren over en te controleren op bijkomende gevolgen van de ziekte. Denk hierbij bijvoorbeeld aan het hogere risico op wegrakingen (syncope) en orthostatische hypotensie door autonoom falen bij Lewy body ziekte, Parkinson en MSA; toenemende problemen in de taal en communicatie bij PPA, visuele stoornissen bij PCA, of sterke verandering in gedrag bij FTD.

4) Toekomstige ontwikkelingen in de behandeling

Als in de toekomst effectieve geneesmiddelen beschikbaar komen voor specifieke neurodegeneratieve aandoeningen, die in het MCI stadium gestart kunnen of moeten worden, kunnen er nieuwe doelen voor follow-up bij MCI ontstaan. Bijvoorbeeld het doel om patiënten te informeren en om de aanvullende diagnostiek te verrichten die voor de behandeling noodzakelijk is. De verwachting is dat hiervoor dan specifieke aanvullende richtlijnen zullen komen en dat dit daarmee buiten deze algemene module over follow-up bij MCI valt.

Handvatten voor de praktijk

1. Bij welke patiënten moet je follow-up sterk overwegen?
2. Bij welke patiënten kun je follow-up goed achterwege laten?

5 1. Bij welke patiënten moet je follow-up sterk overwegen?

Dunne (2021) (Box 2) beschrijft een aantal factoren die geassocieerd zijn met een hoger risico op progressie naar dementie, oftewel MCI patiënten waarbij er grotere kans is dat je bij controle na 6 of 12 maanden progressie naar dementie vast gaat stellen. Een aantal van deze factoren is bij veel patiënten vast te stellen op basis van (hetero) anamnese, lichamelijk onderzoek inclusief cognitieve screening, en beperkt labonderzoek op indicatie: stoornissen in episodisch geheugen op de voorgrond (amnestisch subtype), uitval in meerdere cognitieve domeinen, aanwijzing voor een snelle cognitieve achteruitgang in de periode voorafgaand aan het bezoek (al dan niet ondersteund door 2 of meer cognitieve testen over de tijd), depressie, doorgemaakt delier in de VG, kwetsbaarheid (bijvoorbeeld clinical frailty score), of slecht ingestelde diabetes.

Het cluster wil hieraan toevoegen:

- 1) patiënten bij wie er diagnostische onzekerheid is en wel behoefte is aan meer zekerheid, en follow-up gedaan wordt om gebruik te maken van het beloop in de tijd.
- 2) patiënten met (een vermoeden-op) een andere oorzaak dan Alzheimer of vasculaire cognitieve stoornis, bv Lewy body dementie, FTD, MSA, PSP. Door de zeldzaamheid van deze ziekten en de minder bekende uitingsvormen is de aanbeveling deze patiënten in de tweede lijn te volgen.
- 3) patiënten bij wie door lokale of regionale omstandigheden er onvoldoende zekerheid is dat progressie naar dementie tijdig gesignaleerd zal worden (huisarts die op relatief grote afstand staat van deze patiënt of van de dementiezorg), geen casemanagers/zorgtrajectbegeleider (ZTB) in de regio, alleenstaande patiënt met beperkt steunsysteem.
- 4) patiënten bij wie een functionele stoornis in de differentiaaldiagnose staat, en waarbij het beloop in de tijd deze diagnose kan ondersteunen of toch een onderliggende neurodegeneratieve ziekte duidelijk kan maken.
- 5) situaties waarbij patiënt en arts samen concluderen dat follow-up de voorkeur heeft (patiëntkenmerken: angst, onzekerheid; arts kenmerken: diagnostische onzekerheid, onervarenheid).

De andere factoren in Box 2 gaan uit van meer uitgebreide diagnostiek (MRI, liquordiagnostiek, PET-scan, genetische diagnostiek) die niet onder de routine zorg vallen en niet overal beschikbaar zijn, en zeker ook niet per se geïndiceerd zijn.

Het is hierbij nadrukkelijk niet de aanbeveling om aanvullende diagnostiek te doen om te bepalen of je bij een patiënt wel of niet follow-up moet doen. De individueel voorspellende waarden van alle op dit moment bekende biomarkers is hiervoor nog onvoldoende, ook wanneer je ze in een rekenmodel combineert. Zie hiervoor bijvoorbeeld de Nederlandse studie van Van de Veere (2024).

Er zullen natuurlijk patiënten met MCI zijn waarbij deze aanvullende onderzoeken (MRI, liquor, PET) gedaan zijn om de diagnose te ondersteunen. In die gevallen is met name het vinden van normale waarden het meest informatief. Bijvoorbeeld een patiënt met MCI met een normale MRI of normale liquormarkers heeft een heel lage kans op progressie naar dementie, en daarbij is follow-up waarschijnlijk minder zinvol. Omgekeerd heeft een patiënt met MCI en hippocampusatrofie, of uitgebreide witte stof schade, of afwijkende liquor, meer risico op progressie naar dementie bij follow-up. Toch adviseren we niet om aanvullende diagnostiek te doen om te selecteren wie wel of niet te volgen. Dat is omdat

alleen een normale bevinding helpt om vast te stellen wie waarschijnlijk NIET dementie ontwikkeld. Een afwijkende bevinding betekent niet dat er WEL progressie naar dementie zal optreden in de volgende 5 jaar.

Box 2 Factoren die snellere progressie naar dementie voorspellen

1. Amnestisch subtype
2. Multidomein stoornis
3. Ernstigere cognitieve stoornis
4. Significante cerebrale witte-stof schade
5. APOE4 dragerschap
6. Afwijkend amyloid-beta 42 bij PET of liquordiagnostiek
7. Afwijkend tau bij PET of liquordiagnostiek
8. Significante atrofie bij beeldvorming
 - a. Hippocampus atrofie (MTA score)
 - b. Globale cerebrale atrofie/ventriculaire vergroting niet in overeenstemming met leeftijd
9. Bewijs van een individueel traject van achteruitgang
10. Depressie
11. Kwetsbaarheid
12. Delier
13. Slechte glykemische controle

5

2. Bij welke patiënten kun je follow-up op de geheugenpolikliniek achterwege laten?

Patiënten met een duidelijke andere oorzaak voor MCI dan een neurodegeneratieve ziekte, hiervoor is wellicht wel in een andere setting follow up of behandeling noodzakelijk.

Patiënten waarbij aanvullende diagnostiek gedaan is en normale bevindingen geeft.

- 10 Patiënten waarbij goede follow-up in de eerste lijn gewaarborgd is (bv huisarts of specialist ouderengeneeskunde (SO) zal bij progressie naar dementie de diagnose stellen en zorg inzetten).

Patiënten, bij wie het maken van een follow-up afspraak de angst voor dementie versterkt in plaats van vermindert.

15

Kwaliteit van bewijs

Er is geen systematische literatuursearch uitgevoerd en dus ook geen analyse van de literatuur waaronder een inschatting van de overall kwaliteit van bewijs conform GRADE.

- 20 Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Vanwege het gebrek aan bewijs voor de meerwaarde van follow-up bij mensen met MCI, zijn de waarden en voorkeuren van patiënten en naaste extra belangrijk. Patiënten met MCI en hun naasten zijn, net als bij dementie, heel heterogeen in hun wensen. De ene patiënt hangt sterk aan contact met de medisch specialist, verpleegkundig specialist of physician assistant op de poli, de ander verkiest de huisarts, of de POH, of de casemanager dementie. Een ding is duidelijk: de meeste patiënten geven duidelijk aan dat ze er waarde aan hechten dat de beslissing over wel of geen follow-up samen met hen wordt genomen (Fruijtier, 2019).

25

Kostenaspecten

- 30 De interventie (follow-up) levert wat hogere kosten op dan vervolg in de eerste lijn, maar de kosten voor poliklinische follow-up zijn nog altijd laag. Ook kan follow-up kosten besparen. Er zijn geen cijfers beschikbaar omdat er geen vergelijkend onderzoek is gedaan. Follow-up zou extra kosten voor verwijzing naar een ander ziekenhuis (bijvoorbeeld second opinion)

kunnen voorkomen, kan zorgen voor minder belasting van de eerste lijn, en tijdig ingezette zorg dankzij follow-up zou in theorie de tijd tot opname in het verpleeghuis kunnen uitstellen en acute opnames in ziekenhuis en verpleeghuis kunnen verminderen.

5 Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Het voorgestelde beleid heeft geen invloed op gezondheidsgelijkheid want de aanbevolen zorg is over het algemeen al standaardzorg in de praktijk.

Aanvaardbaarheid:

10 *Ethische aanvaardbaarheid*

De interventie (follow-up) lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren zolang voldaan wordt aan het uitgangspunt dat het besluit tot wel of geen follow-up in afstemming met patiënt en naaste wordt gedaan.

15 *Duurzaamheid*

Bij de interventie spelen de reiskosten en vervoersbelasting van patiënt en naaste een rol. Dit kan deels ondervangen worden door follow-up via videobellen of telefonisch spreekuur. Het achterwege laten van follow-up is echter niet per se meer duurzaam, in theorie kan bijvoorbeeld onvoldoende zorg (ontstaan door het niet doen van follow-up) leiden tot meer reizen van de kinderen om mantelzorg te bieden, of tot extra reiskosten of medische kosten door een second opinion.

20

Haalbaarheid

De interventie lijkt haalbaar. De interventie is in allerlei varianten al standaardzorg in de praktijk.

25

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventie

- De beslissing om follow-up aan te bieden vereist een zorgvuldige afweging van de diagnostische onzekerheid, de regionale zorgstructuur, de voorkeuren van de patiënt, de mogelijke kosten en duurzaamheid van de zorg. Follow-up kan achterwege gelaten worden als de kans op progressie naar dementie klein is, de zorginfrastructuur adequaat en de patiënt geen behoefte heeft aan verdere controle. In andere gevallen, vooral als er onzekerheid bestaat over de diagnose of als er regionale tekorten zijn op het gebied van dementiezorg, kan follow-up een noodzakelijke stap zijn voor tijdige diagnostiek en zorgverlening. Aangezien veel aspecten een rol spelen, waaronder ook heel sterk de voorkeur van de patiënt, is gekozen voor een zwakke aanbeveling met een nadruk op samen beslissen.

Eindoordeel:

- 15 Zwakke aanbeveling voor

Overweeg samen met de patiënt en naasten hoe de follow-up bij MCI vorm te geven. Houd hierbij rekening met de patiënt kenmerken, expertise van de zorgverlener en de lokale en regionale organisatie van zorg. Kies de meest simpele en betrouwbare vorm: poliklinische controle is niet nodig als opvolging in de eerste lijn kan plaatsvinden door de praktijkondersteuner huisarts (POH) of casemanager.

Redenen om geen follow-up te overwegen kunnen zijn:

- u acht de kans op progressie naar dementie klein
- de zorginfrastructuur in de regio is adequaat
- de patiënt heeft geen behoefte aan verdere controle.

Redenen om juist wel follow-up te overwegen zijn:

- onzekerheid over de diagnose
- sterke wens van patiënt of naaste voor controle
- beperkingen in de eerstelijns voor vervolgdagnostiek of zorg.

Kennisvragen

De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

- 5 *Kennisvraag – 1: Wat is de meerwaarde van gestructureerde follow-up ten opzichte van wait-and-see?*

P = patiënten met lichte cognitieve stoornissen (MCI) op het moment van diagnose

I = gestructureerde follow-up (denk aan regelmatige afspraken met standaard controles)

C = wait-and-see (standaardzorg zonder afspraak voor follow-up)

- 10 O = moment van diagnose, kwaliteit van leven, kosten (zowel korte als langetermijn)

Toelichting – 1: Op dit moment is onduidelijk wat de (klinische) meerwaarde is, dus ook niet hoe je follow-up zou moeten vormgeven om optimale meerwaarde te creëren. Zowel in het buitenland als in Nederland is hier niet naar gekeken. Daarnaast kunnen er ontwikkelingen zijn in de nabije toekomst op het gebied van diagnostiek en behandeling waardoor het nog relevanter is om deze vraag te beantwoorden. Een prospectieve vergelijkende observationele studie met voldoende lange follow-up (minimaal vijf jaar) waarbij alle factoren die een rol kunnen spelen zoals benoemd in box 1 en 2 goed worden geregistreerd.

- 20 *Kennisvraag – 2: Welke aspecten hebben invloed op de meerwaarde van follow-up?*

Toelichting – 2: Aspecten die een rol zouden kunnen spelen bij indicatiestelling zijn patiëntenpopulatie, maar ook de wijze van follow-up kan invloed hebben op de

meerwaarde. Deze vraag hangt sterk samen met kennisvraag-1 en zou in combinatie

- 25 uitgezocht kunnen worden. Mits goed nagedacht wordt over de karakteristieken om te

meten, type interventie (overwegen om verschillende type follow-up te vergelijken) en de

power van de studie zodat hier aparte analyses op kunnen worden gedaan. Een andere optie

is om een aparte studie te doen door in de Nederlandse praktijk in kaart te brengen wat de verschillen zijn tussen groepen die besluiten tot wel/geen follow-up en hoe verschillen in de

- 30 wijze van follow-up doorwerkt in de uitkomsten.

Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling: Overweeg samen met de patiënt en naasten hoe de follow-up bij MCI vorm te geven. Houd hierbij rekening met de patiënt kenmerken, expertise van de zorgverlener en de lokale en regionale organisatie van zorg. Kies de meest simpele en betrouwbare vorm: poliklinische controle is niet nodig als opvolging in de eerste lijn kan plaatsvinden door de praktijkondersteuner huisarts (POH) of casemanager.	☐ Sterk (doe/ gebruik) / ☒ Zwak (overweeg)	x voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in x ORANJE: gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in

Implementatietabel

Aanbeveling: Overweeg samen met de patiënt en naasten hoe de follow-up bij MCI vorm te geven. Houd hierbij rekening met de patiënt kenmerken, expertise van de zorgverlener en de lokale en regionale organisatie van zorg. Kies de meest simpele en betrouwbare vorm: poliklinische controle is niet nodig als opvolging in de eerste lijn kan plaatsvinden door de praktijkondersteuner huisarts (POH) of casemanager.	Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijndatabase.
--	---

5

Literatuur

- Bonanni L, Cagnin A, Carrarini C, Logroscino G, Marra C, Rainero I. Real-life management of patients with mild cognitive impairment: an Italian survey. *Neurol Sci*. 2024 Mar 25. doi: 10.1007/s10072-024-07478-9. Epub ahead of print. PMID: 38528281.
- 5 Dunne RA, Aarsland D, O'Brien JT, et al. Mild cognitive impairment: the Manchester consensus. *Age Ageing*. 2021 Jan 8;50(1):72-80. doi: 10.1093/ageing/afaa228. PMID: 33197937; PMCID: PMC7793599.
- Fruijtier AD, Visser LNC, van Maurik IS, Zwan MD, Bouwman FH, van der Flier WM, Smets EMA. ABIDE Delphi study: topics to discuss in diagnostic consultations in memory clinics. *Alzheimers Res Ther*. 2019 Aug 31;11(1):77. doi: 10.1186/s13195-019-0531-y. PMID: 31472676; PMCID: PMC6717649.
- 10 Meeuwssen EJ, Melis RJ, Van Der Aa GC, et al. Effectiveness of dementia follow-up care by memory clinics or general practitioners: randomised controlled trial. *BMJ*. 2012 May 15;344:e3086. doi: 10.1136/bmj.e3086. PMID: 22589500; PMCID: PMC3352696.
- 15 Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004 Sep;256(3):183-94. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x. PMID: 15324362.
- van der Veere PJ, Hoogland J, Visser LNC, Van Harten AC, Rhodius-Meester HF, Sikkes SAM, Venkatraghavan V, Barkhof F, Teunissen CE, van de Giessen E; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI),; Berkhof J, Van Der Flier WM. Predicting Cognitive Decline in Amyloid-Positive Patients With Mild Cognitive Impairment or Mild Dementia. *Neurology*. 2024 Aug 13;103(3):e209605. doi: 10.1212/WNL.0000000000209605. Epub 2024 Jul 10. PMID: 38986053; PMCID: PMC11238942.
- 20

25 Bijlagen bij module 5 Follow-up MCI

Risk of Bias tables

Niet van toepassing

30 Table of excluded studies

Niet van toepassing

Literature search strategy

Niet van toepassing

35

Kennisvragen

Richtlijn Dementie:

Module 1 'Antipsychotica bij dementie'

- 5 Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er binnen deze module nog te weinig bewijs is voor de onderbouwing van de aanbeveling en dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

10 *Kennisvraag:*

- Is een antipsychoticum (typisch dan wel atypisch) effectiever dan placebo bij de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij patiënten met dementie?
- Is er binnen de verschillende antipsychotica een antipsychoticum dat effectiever is in de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij patiënten met dementie?

15

Toelichting:

- Deze vragen vertonen grote overeenkomst met de initiële uitgangsvragen. De reden dat deze vragen nog open staan, is omdat er tot op heden veel beperkingen zijn in de beschikbare studies op met name methodologisch vlak. Daarnaast zijn er veelal doseringen gebruikt die niet gangbaar zijn in Nederland, met een wisselend regime en follow-up duur. De resultaten zijn daardoor niet zonder meer te extrapoleren naar de Nederlandse situatie. Voor de antipsychotica onderling zijn niet alle middelen met elkaar vergeleken. Idealiter zou er een dubbelblinde randomized controlled trial uitgevoerd worden, waarbij er een vaste dosering is met evaluatie van klachten en bijwerkingen volgens een vaste vragenlijst.

25

Module 2 'Antidepressiva bij dementie'

- Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er binnen deze module nog te weinig bewijs is voor de onderbouwing van de aanbeveling en dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

30

Kennisvraag:

- Is een antidepressivum effectiever dan placebo voor de behandeling van depressieve symptomen bij dementie?
- Welk antidepressivum is het meest geschikt voor de behandeling van depressieve symptomen bij dementie, wanneer zowel wordt gekeken naar werkzaamheid als bijwerkingenprofiel?

35

Toelichting:

- De kennis over de behandeling van depressie bij ouderen zonder dementie is niet te extrapoleren naar ouderen met dementie en depressieve symptomen. Ten eerste is er bij dementie een slechter functionerende bloed-hersenbarrière, daarnaast is het onduidelijk of depressieve symptomen bij dementie via hetzelfde ziektemechanisme verlopen, of een uiting zijn van een heel ander pathofysiologisch proces. Toekomstig onderzoek zou het beste kunnen worden vormgegeven als een gecontroleerde dubbelblinde studie, waarbij middels vragenlijsten en interviews met patiënt en (mantel)zorg structureel de depressieve symptomen, ervaren bijwerkingen, en functioneren of kwaliteit van leven moeten worden onderzocht.

45

Richtlijn MCI:

Module 3 'Biomarkers'

[invoegen]

5 Module 4 'Leefstijladviezen'

Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch naar onderzoeken gezocht die de zoekvraag kunnen beantwoorden. Door gebruik te maken van een systematische literatuuranalyse met beoordeling van de bewijskracht is duidelijk geworden dat er binnen deze module nog kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvraag:

Het cluster heeft voor de drie submodules drie kennisvragen geformuleerd.

- 15 • Wat is de (kosten) effectiviteit van bewegingsinterventies als behandeling van patiënten met MCI?
- Wat is de (kosten) effectiviteit van voedingsinterventies als behandeling van patiënten met MCI?
- 20 • Wat is de (kosten) effectiviteit van combineerde voeding- en bewegingsinterventies als behandeling van patiënten met MCI?
- Wat is de (kosten)effectiviteit van individuele leefstijladviezen en individuele coaching in vergelijking met adviezen die via publieke gezondheidszorgprojecten worden gerealiseerd?

25 Toelichting:

Gezien de verwachte toename van MCI (Mild Cognitive Impairment) is het van groot belang dat er onderzoek wordt verricht naar niet-medische interventies, zoals goede voeding en lichamelijke activiteit, en het effect daarvan op het verloop van MCI.

- 30 Het ideale onderzoeksdesign zou een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) zijn met vier armen: 1) alleen voedinginterventie, 2) alleen beweeginterventie, 3) zowel voeding- als beweeginterventie, en 4) een controlegroep. Echter, om ook de effecten in de dagelijkse situatie te meten, waarbij motivatie en de sociale omgeving een belangrijke rol spelen, zou er eveneens gekozen kunnen worden voor een observationeel onderzoek. Voorafgaand moet dan goed nagedacht worden over het risico op bias, zodat de studieresultaten wel
- 35 opgenomen kunnen worden in de richtlijn.

Vergelijkend onderzoek naar individuele adviezen en begeleiding ten opzichte van publieke gezondheidszorgprojecten zou kunnen bijdragen aan het bepalen van de meest haalbare en duurzame benadering van preventie op zowel individueel als populatieniveau.

- 40 Gezien de beperkte middelen en de hoge kosten van de personele inzet voor het ondersteunen van individuele gedragsveranderingen, is het van belang te onderzoeken of publieke gezondheidsinitiatieven, die breder inzetbaar zijn en grotere groepen bereiken, effectiever en kostenefficiënter kunnen zijn.

Module 5 'Follow-up'

De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

- 5 Kennisvraag – 1: Wat is de meerwaarde van gestructureerde follow-up ten opzichte van wait-and-see?

P = patiënten met lichte cognitieve stoornissen (MCI) op het moment van diagnose

I = gestructureerde follow-up (denk aan regelmatige afspraken met standaard controles)

C = wait-and-see (standaardzorg zonder afspraak voor follow-up)

- 10 O = moment van diagnose, kwaliteit van leven, kosten (zowel korte als langetermijn)

Toelichting – 1: Op dit moment is onduidelijk wat de (klinische) meerwaarde is, dus ook niet hoe je follow-up zou moeten vormgeven om optimale meerwaarde te creëren. Zowel in het buitenland als in Nederland is hier niet naar gekeken. Daarnaast kunnen er ontwikkelingen zijn in de nabije toekomst op het gebied van diagnostiek en behandeling waardoor het nog relevanter is om deze vraag te beantwoorden. Een prospectieve vergelijkende observationele studie met voldoende lange follow-up (minimaal vijf jaar) waarbij alle factoren die een rol kunnen spelen zoals benoemd in box 1 en 2 goed worden geregistreerd.

- 20 Kennisvraag – 2: Welke aspecten hebben invloed op de meerwaarde van follow-up?

Toelichting – 2: Aspecten die een rol zouden kunnen spelen bij indicatiestelling zijn patiëntenpopulatie, maar ook de wijze van follow-up kan invloed hebben op de meerwaarde. Deze vraag hangt sterk samen met kennisvraag-1 en zou in combinatie

- 25 uitgezocht kunnen worden. Mits goed nagedacht wordt over de karakteristieken om te meten, type interventie (overwegen om verschillende type follow-up te vergelijken) en de power van de studie zodat hier aparte analyses op kunnen worden gedaan. Een andere optie is om een aparte studie te doen door in de Nederlandse praktijk in kaart te brengen wat de verschillen zijn tussen groepen die besluiten tot wel/geen follow-up en hoe verschillen in de wijze van follow-up doorwerkt in de uitkomsten.
- 30